Martie 2026 • An XVI • Nr. 165
www.MedicaAcademica.ro
din anul 2009
ISSN 2067 - 0605
Sub egida Academiei Oamenilor de Știință din România

MEDICA ACADEMICA

• **CMR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit sau electronic) + 18 credite EMCD/10 chestionare consecutive
• **CMSR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit sau electronic)
• **CFR:** 10 credite EFC/abon. anual (tipărit sau electronic)
• **OBBCSSR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit sau electronic)
• **OAMGMAMR:** 5 credite EMC/abon. anual (tipărit)
• **CFZRO:** 10 credite/abon. anual (tipărit sau electronic)

TARUS Media

Laserul în urologie
oftalmologie, ORL
ortopedie, oncologi
medicina fizic
și de reabilitar

Imagis
medicală
nucleară

Acad. Nicolae Zamfir, vicepreședinte al Academiei Române

Aplicațiile laserilor în medicina modernă

Abonare

Scanned with OKEN Scanner

OmniTom® Elite PCD - CT Mobil

SAMSUNG

Diagnosticul rapid este critic în **neurologie**, mai ales în urgențe precum accidentul vascular cerebral sau traumatismele craniene. **OmniTom® Elite** aduce imagistica CT direct lângă pacient, fără a mai fi necesar transportul către o unitate fixă.

Tehnologia PCD, bazată pe Photon Counting Detector, oferă un nivel superior de detaliu și reprezintă una dintre primele implementări ale acestei tehnologii într-un CT mobil la nivel global.

CT Mobil
Examinări rapide: standard, angiografie și perfuzie cerebrală.

Detalii superioare
Vizualizare precisă a hemoragiilor, trombilor sau a leziunilor fine.

Utilizare în Ambulanță
Sistem portabil, pe baterie, ideal pentru intervenții în teren.

Diagnostic rapid
Evaluare pre-spital, decizii imediate

Disponibil în România prin Global Medical Solutions - Unicul Distribuitor Autorizat Samsung

Soluții avansate de Imagistică Medicală

www.globalmedicalsolutions.ro

Scanned with OKEN Scanner

Externalizarea simțurilor

DELIA BUDURCĂ
redactor-șef
delia.budurca@tarus.eu

Trilioane de stimuli integrăm de milioane de ani pe Planeta rătăcitoare prin Univers, totul pentru a ne adapta mai bine la mediu și a supraviețui pe această Navă albastră. În drumul ei prin Oceanul universal, pe care nu-l cunoaștem și, cel mai probabil, nici nu-l bănuim. Însă animalul fragil căruia îi spunem Om a dezvoltat o tehnologie și suportul informațional care ajunge să modeleze mediul și să aleagă din el date care să îi ofere răspunsul dorit.

Mai precis, ceea ce făcea un individ intuitiv, percepând gradul de risc, luându-și uneori măsuri de prevedere adecvate sau nu, este acum externalizat. O imensă cantitate de date se generează, colectează, analizează și rafinează din milioane de aplicații mobile care strâng date despre sănătate. Afli de la aparate cum ești, în ce felie de populație te încadrezi, ești ierarhizat și secvențiat. Afli de la aparate de ce ai nevoie și iei decizii pe bază de riscuri și ponderi, încă înainte de a simți ceva. Doar așa, preventiv!

Altcineva îți spune că datele sunt corecte, că procesările sunt corecte, dar poți oare să-ți investești încrederea într-un algoritm?! Care uneori dă rateuri și la întrebări simple? Care nu e infailibil, după cum spune orice informatician?!

De fapt, ne externalizăm simțurile și aruncăm informațiile rezultate în cognitiv, acolo unde riscul, catalizat de emoție, devine certitudine. Ba chiar psihoză indusă de informații alarmiste, inutile sau procesate cine știe cum și în ce mod.

Cum dormim, cât și la ce oră am stins lumina, cât am stat în somnul REM comparativ cu alte milioane care folosesc aceeași aplicație?! E oare de natură să mă ajute să dorm mai bine? Sau, de fapt, dorm stresat de ce o să aflu mâine de la aplicație?

Obișnuim să spunem că tehnologia capătă o viață proprie, că roboții își pot lua viața în propriile mâini și s-ar putea răscula împotriva oamenilor, dar nu, este o impersonalizare, dacă acceptați acest termen. Dumneaei, Tehnologia Inteligentă și Artificială, este doar controlată de din ce în ce mai puțini oameni.

Scanned with OKEN Scanner

cuprins

LEADERSHIP

Acad. Nicolae Zamfir,
vicepreşedinte al Academiei Române
Medicina modernă şi dezvoltarea pluridisciplinară *6*

OPINII

Medicina 4P şi redefinirea prevenţiei *10*

EDUCAŢIE MEDICALĂ CONTINUĂ

Investigaţia Biomarkerilor Metabolici prin Spectroscopie RMN în Evaluarea Timpurie a Efectelor Radiaţiei Asupra Celulelor *11*

Imagistica medicală nucleară: evoluţii tehnologice şi perspective *14*

Aplicaţiile ionilor acceleraţi cu laser din clasa petawatt în radioterapie *18*

Rolul laserului în urologia modernă: de la inovaţie tehnologică la standard terapeutic *24*

Terapia laser în oftalmologie: evoluţie, inovaţie şi perspective viitoare *28*

Aplicaţii ale laserilor în cercetarea biomedicală *36*

Utilitatea laser-terapiei în medicina fizică şi de reabilitare *40*

Utilizarea laserului CO_2 în patologia ORL *44*

Tehnici convenţionale şi de învăţare profundă pentru diagnoza automată şi asistată de calculator a cancerului hepatic, pe baza imaginilor medicale *48*

Tumoră mamară local avansată şi radioterapia *52*

Noi progrese ale tehnologiilor de imprimare tridimensionale în ortopedie *56*

Superioritatea flurbiprofenului în reducerea inflamaţiei şi durerii faringiene: perspective bazate pe dovezi *62*

NOTĂ PENTRU AUTORI:

Începând cu ediţia martie 2019 a Medica Academica, autorii materialelor ştiinţifice publicate primesc însumat 15 credite, conform art. 25(1) din Decizia nr. 12/2018 a Colegiului Medicilor din România. Acest număr de credite este împărţit între autorii materialului.

MEDICA ACADEMICA

ISSN 2067 - 0605 **ISSN 2068 - 1747**

Publisher TARUS Media

Adresa:
Bd. Metalurgiei, nr. 78, Bucureşti. Tel: 021-321 01 90

COMITET EDITORIAL:

Delia Budurcă, redactor-şef, *delia.budurca@tarus.eu, dbudurca@yahoo.com*
Grigore Iuga, redactor coordonator suplimente, *grigoreiuga67@gmail.com*
Raluca Băjenaru, redactor, *raluca.bajenaru@yahoo.com*
Silviu Munteanu, colaborator, *silviu.vodamunteanu@yahoo.ro*
Prof. Traian Mihăescu, colaborator
Cornel Mănăilă, grafică, *cornel.manaila@tarus.eu*
Cristina Drăghescu, marketing, *cristina.draghescu@tarus.eu*
Cristina Ailinca, abonamente, *cristina.ailinca@tarus.eu*
Adrian Baltag, layout, *abaltag@gmail.com*
Top O'Rush Graphic Design, pre-press

Publicaţiile TARUS Media se adresează profesioniştilor din sistemul de sănătate şi sunt furnizate "ca atare", fără niciun fel de garanţie, expresă sau implicită. Conţinutul materialelor publicate şi al celor publicitare este integral în responsabilitatea autorilor şi, respectiv, a utilizatorilor spaţiului publicitar; de asemenea, nu reprezintă punctul de vedere al instituţiilor unde lucrează autorii. Utilizatorii spaţiului publicitar răspund de informaţiile incluse în machete, iar TARUS Media nu poate fi făcută răspunzătoare pentru niciun fel de pierdere sau prejudiciu generate de utilizarea acestora.

Nicio parte a publicaţiei nu poate fi reprodusă, stocată ori transmisă sub nicio formă şi nici prin intermediul unui mijloc de comunicare electronic ori mecanic, prin fotocopiere, înregistrare sau în orice altă manieră, fără ca în prealabil să fie solicitată în scris permisiunea TARUS Media.

Publicaţie creditată cu: • CMR: 5 credite EMC/abon. anual (tipărit sau electronic) **+ 18 credite EMCD**/10 chestionare consecutive **• CMSR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit sau electronic) **• CFR: 10 credite EFC**/abon. anual (tipărit sau electronic) **• OBBCSSR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit sau electronic) **• OAMGMAMR: 5 credite EMC**/abon. anual (tipărit) **• Categoria CNCSIS: B • CFZRO: 10 credite**/abon. anual (tipărit sau electronic).
Creditele EMC se acordă la sfârşitul perioadei de abonare, după completarea a zece chestionare consecutive!

CONSILIU ŞTIINŢIFIC:

Preşedinte: Prof. dr. **Irinel Popescu**
Prof. dr. **Viorel Alexandrescu,** Prof. dr. **Rodica Anghel,** Prof. dr. **Petru Armean,** Prof. dr. **Ion Aşchie,** Prof. dr. **Mariana Aşchie,** Prof. dr. **Ileana Benga,** Prof. dr. farm. **Marius Bojiţă,** Prof. dr. **Alexandru Bucur,** Prof. dr. **Vasile Burlui,** Prof. dr. **Constatin Ciuce,** Prof. dr. **Alexandru Vlad Ciurea,** Prof. dr. **Tudorel Ciurea,** Conf. dr. farm. **Ileana Cojocaru,** Conf. dr. **Manole Cojocaru,** Prof. dr. **Silviu Constantinoiu,** Prof. dr. **Constantin Copotoiu,** Prof. dr. **Cătălin Copăescu,** Prof. dr. **Gheorghe-Andrei Dan,** Prof. dr. **Radu Deac,** Acad. Prof. dr. **Leon Dănăilă,** Prof. dr. farm. **Titica Dogaru,** Prof. dr. **Nicolae Gorun,** Prof. dr. **Mircea Grigorescu,** Prof. dr. **Ioan Ieţcu,** Prof. dr. **Constantin Ionescu-Tîrgovişte,** Dr. **Gladys Al Jashi,** Prof. dr. **Dezideriu Laky,** Prof. dr. **Fulger Lazăr,** Prof. dr. **Mihai Lucan,** Prof. dr. farm. **Dumitru Lupuliasa,** Conf. **Mircea Lupuşoru,** Prof. dr. **Florin Mitu,** Prof. dr. **Petru Mircea,** Prof. dr. **Virgil Păunescu,** Prof. dr. **Gheorghe Peltecu,** Prof. dr. **Dan Poenaru,** Prof. dr. **Virgil Răzeşu,** Prof. dr. **Sorin Riga,** Prof. dr. **Ioan Romoşan,** Prof. dr. **Dan Sabău,** Prof. dr. **Adrian Săftoiu,** Prof. dr. **Vasile Sârbu,** Prof. dr. **Margit Şerban,** Dr. **Mihaela Tanco,** Prof. Dr. **Ioan Tofolean,** Prof. dr. **Vlad Tica,** Prof. dr. **Liliana Ana Tuţă,** Prof. dr. **Ion Ţintoiu,** Prof. dr. **Cristian Vlădescu,** Acad. Prof. dr. **Victor Voicu**

IMPORTANT PENTRU AUTORI:

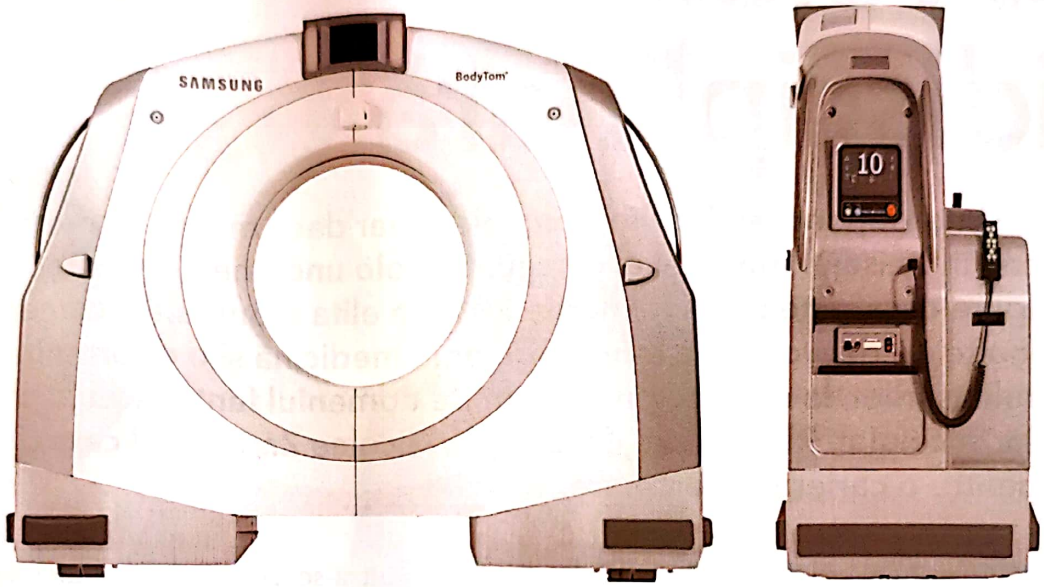
Revista *Medica Academica* publică cu prioritate materiale originale. Autorii vor confirma originalitatea materialului prin e-mail. Reamintim că apariţia aceluiaşi material sau a unor părţi din acesta în mai multe publicaţii se numeşte autoplagiat şi acest fenomen este incriminat de legislaţia privind cercetarea ştiinţifică. De asemenea, autorii trebuie să informeze redacţia despre posibile conflicte de interese.

Scanned with OKEN Scanner

BodyTom – CT Mobil

SAMSUNG

Imagistica rapidă este esențială în situații critice, unde transportul pacientului poate întârzia intervenția. **BodyTom®** aduce examinarea CT direct la patul pacientului, în secții de terapie intensivă, bloc operator sau în unități mobile.



CT Mobil Full-Body
Scanări rapide pentru cap, coloană, torace și abdomen.

Mobilitate și Flexibilitate
Sistem Portabil, pe baterie, ușor de deplasat în spații critice.

Acces rapid la Imagistică
Utilizare directă în terapie intensivă, sala de operație, ambulanță sau unități mobile.

Siguranță și Eficiență
Evaluare și monitorizare real-time, ghidarea intervențiilor medicale.

Disponibil în România prin Global Medical Solutions - Unicul Distribuitor Autorizat Samsung

Soluții avansate de Imagistică Medicală

www.globalmedicalsolutions.ro

Scanned with OKEN Scanner

Acad. Nicolae Zamfir, vicepreședinte al Academiei Române

Medicina modernă și dezvoltarea pluridisciplinară

Cercetare de nivel internațional se face în România, chiar dacă mai este drum de parcurs până la a ne înscrie în peisajul mondial al cercetării acolo unde ne este potențialul. Laserul de la Măgurele, care ne plasa în martie 2019 în elita mondială a cercetării, oferă posibilități nebănuite de dezvoltare a tehnologiilor în medicină și o oportunitate de a trece, cu ajutorul laserilor, la ceea ce pare acum de domeniul fantasticului: chirurgia de nivel molecular și celular. Răspunsuri de la Acad. Nicolae Zamfir, cel care și astăzi ar alege România pentru o carieră în cercetare.

GRIGORE IUGA

Acum 7 ani, pe 7 martie 2019, când erați și director al Institutului Național de Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei" (IFIN - HH), laserul de la Măgurele a atins cea mai mare putere din lume, de 10 PetaWatts. Asistam atunci la o premieră științifică mondială. Cât de dificil a fost drumul către această performanță?

Pe 7 martie 2019, în cadrul centrului Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics (ELI-NP), sistemul laser de mare putere a atins 10 PetaWatts (10 milioane de miliarde de wați), cea mai mare putere laser realizată până atunci în lume. Acest moment a reprezentat o premieră mondială pentru fizica laserelor și una dintre cele mai importante realizări științifice din Europa de Est din ultimele decenii. Europa a devenit lider mondial în domeniul laserelor ultra-puternice.

Laserul de la Măgurele a fost rezultatul unui proces științific și tehnologic de peste 15 ani, extrem de complex. Ideea infrastructurii europene ELI a apărut în jurul anului 2005, la inițiativa comunității europene de fizică a laserelor și a cercetătorului francez Gérard Mourou, laureat al Premiului Nobel pentru Fizică (2018).

Pentru a ajunge la 10 PW au fost necesare tehnologii aflate la limita posibilului: amplificarea pulsurilor laser ultra-scurte (femtosecunde), sisteme optice de mare stabilitate, cristale speciale de Ti:safir, sisteme complexe de răcire și control al vibrațiilor, alinierea perfectă a opticii de mare dimensiune. Orice imperfecțiune microscopică poate distruge sistemul optic deoarece densitatea de energie este enormă.

Sistemul laser a fost realizat de firma THALES, instalarea sistemului a început în 2016, iar testele au durat aproape 3 ani până la atingerea parametrilor finali. Proiectul a fost finanțat în mare parte din fonduri structurale ale Uniunii Europene, completate de fonduri ale statului român. A fost una dintre cele mai mari investiții în cercetare din Europa de Est. ELI-NP a implicat colaborarea cu laboratoare din Franța, Germania, SUA, Japonia și companii specializate în optică de mare precizie.

Platforma științifică de la Măgurele are o tradiție importantă în fizica laserelor, fizica nucleară, acceleratoare de particule, fizica teoretică. Această bază instituțională a făcut posibilă integrarea unui proiect de asemenea anvergură. Laserul de 10 PW deschide perspective majore în cercetare: producerea unor noi izotopi medicali pentru tratamentul cancerului, studierea reacțiilor nucleare extreme, simularea fenomenelor din stele sau supernove,

Scanned with OKEN Scanner

tehnologii pentru neutralizarea deșeurilor radioactive. Laserul de 10 PW poate genera plasmă extrem de energetică și fascicule de particule (protoni, electroni, ioni) care pot declanșa reacții nucleare. Experimente posibile: producerea de izotopi radioactivi rari, studierea reacțiilor nucleare din stele, investigarea proceselor de nucleosinteză. Aceste experimente ajută la înțelegerea modului în care se formează elementele chimice în Univers.

La intensități foarte mari ale câmpului electromagnetic se pot testa predicții ale Electrodinamicii cuantice. Experimentele urmăresc fenomene precum: apariția perechilor electron-pozitron din vid, polarizarea vidului, interacția foton-foton. Aceste fenomene sunt extrem de greu de observat și necesită intensități laser uriașe. Unele experimente vizează producerea de izotopi utilizați în medicina nucleară, care sunt greu sau imposibil de produs în reactoarele nucleare clasice.

Un alt domeniu de cercetare este transmutarea nucleară. Prin reacții nucleare induse de laser se pot transforma izotopi radioactivi de lungă durată în izotopi cu timp de înjumătățire mult mai mic. Aceasta ar putea reduce problema depozitării deșeurilor nucleare pe termen lung. Laserul poate accelera particule pe distanțe foarte scurte. Acest lucru ar putea duce la acceleratoare mult mai mici și mai ieftine, surse compacte de radiație pentru medicină și industrie.

Atingerea puterii de 10 PetaWatts la Măgurele a fost rezultatul unui efort internațional de lungă durată, care a implicat finanțarea europeană, expertiza internațională și infrastructura științifică românească. Evenimentul din 7 martie 2019 a reprezentat nu doar o realizare tehnologică, ci și intrarea României în elit mondială a cercetării în fizica laserelor.

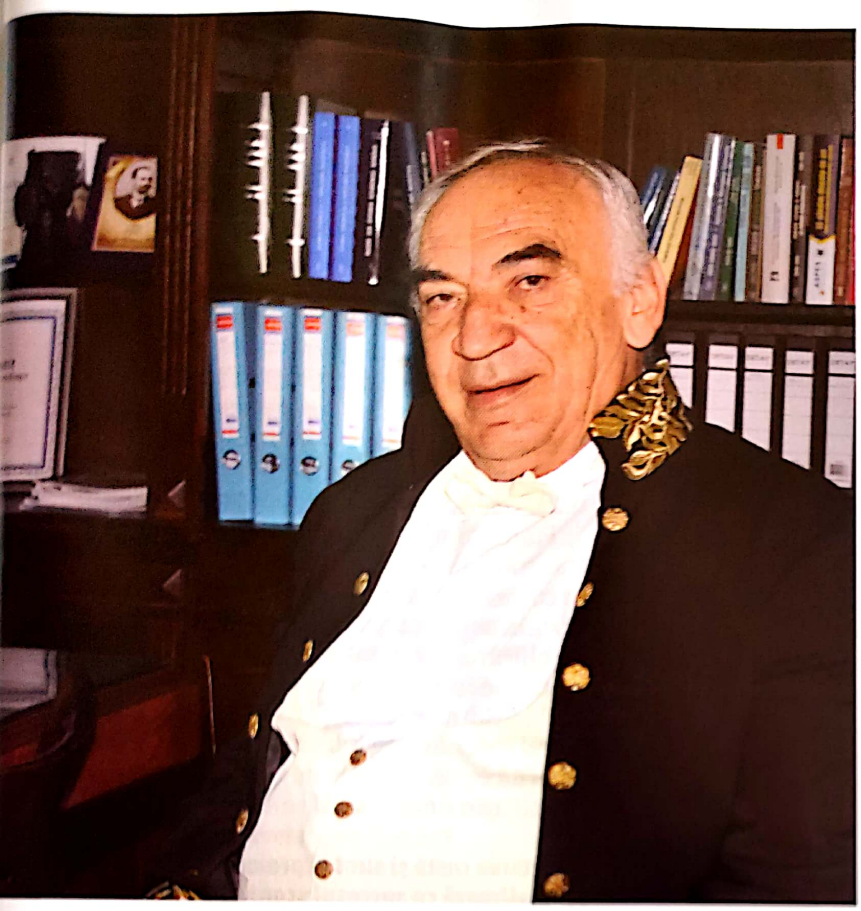
Care sunt cei mai importanți fizicieni româ cu cercetări recunoscute la nivel mondial? În măsură succesul obținut în cadrul proiectului ELI-NP Măgurele se datorează și marilor personalități ale fizicii românești?

Succesul obținut la Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics (ELI-NP) nu este doar rezultatul unei investiții moderne sau al cooperării europene. El se sprijină într-o măsură importantă și pe tradiția creată de mari personalități ale fizicii românești, care au construit, timp de aproape un secol, școli de cercetare solidă în fizică: Profesorul Horia Hulubei în fizica nucleară, Profesorul Șerban Țițeica în fizica teoretică, Profesorul Ion Agârbiceanu în fizica laserelor și mulți alții. Un factor important l-a constituit și integrarea fizicienilor români în marile rețele internaționale de cercetare și noile generații de cercetători formați în Europa și SUA.

Ați activat ca visiting scientist la Univ. din Köln (1990-1992), apoi ca fizician la Brookhaven National Laboratory, Upton, New York (1992-1997) și ca senior research scientist la Yale University, Wright Nuclear Structure Laboratory, New Haven, Connecticut (1997-2004). Cât de mult au contat aceste experiențe în realizarea ELI-NP Măgurele? Dacă ar fi să dați timpul înapoi, v-ați mai întoarce din SUA pentru un proiect de cercetare în România?!

Cei aproximativ 14 ani petrecuți în instituții de cercetare din străinătate și experiența internațională acumulată au avut un rol foarte important în realizarea

Scanned with OKEN Scanner



tehnologii pentru neutralizarea deșeurilor radioactive. Laserul de 10 PW poate genera plasmă extrem de energetică și fascicule de particule (protoni, electroni, ioni) care pot declanșa reacții nucleare. Experimente posibile: producerea de izotopi radioactivi rari, studierea reacțiilor nucleare din stele, investigarea proceselor de nucleosinteză. Aceste experimente ajută la înțelegerea modului în care se formează elementele chimice în Univers.

La intensități foarte mari ale câmpului electromagnetic se pot testa predicții ale Electrodinamicii cuantice. Experimentele urmăresc fenomene precum: apariția perechilor electron-pozitron din vid, polarizarea vidului, interacția foton-foton. Aceste fenomene sunt extrem de greu de observat și necesită intensități laser uriașe. Unele experimente vizează producerea de izotopi utilizați în medicina nucleară, care sunt greu sau imposibil de produs în reactoarele nucleare clasice.

Un alt domeniu de cercetare este transmutarea nucleară. Prin reacții nucleare induse de laser se pot transforma izotopi radioactivi de lungă durată în izotopi cu timp de înjumătățire mult mai mic. Aceasta ar putea reduce problema depozitării deșeurilor nucleare pe termen lung. Laserul poate accelera particule pe distanțe foarte scurte. Acest lucru ar putea duce la acceleratoare mult mai mici și mai ieftine, surse compacte de radiație pentru medicină și industrie.

Atingerea puterii de 10 PetaWatts la Măgurele a fost rezultatul unui efort internațional de lungă durată, care a implicat finanțarea europeană, expertiza internațională și infrastructura științifică românească. Evenimentul din 7 martie 2019 a reprezentat nu doar o realizare tehnologică, ci și intrarea României în elita mondială a cercetării în fizica laserelor.

Care sunt cei mai importanți fizicieni români, cu cercetări recunoscute la nivel mondial? În ce măsură succesul obținut în cadrul proiectului ELI-NP Măgurele se datorează și marilor personalități ale fizicii românești?

Succesul obținut la Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics (ELI-NP) nu este doar rezultatul unei investiții moderne sau al cooperării europene. El se sprijină într-o măsură importantă și pe tradiția creată de mari personalități ale fizicii românești, care au construit, timp de aproape un secol, școli de cercetare solidă în fizică: Profesorul Horia Hulubei în fizica nucleară, Profesorul Șerban Țițeica în fizica teoretică, Profesorul Ion Agârbiceanu în fizica laserelor și mulți alții. Un factor important l-a constituit și integrarea fizicienilor români în marile rețele internaționale de cercetare și noile generații de cercetători formați în Europa și SUA.

Ați activat ca visiting scientist la Univ. din Köln (1990-1992), apoi ca fizician la Brookhaven National Laboratory, Upton, New York (1992-1997) și ca senior research scientist la Yale University, Wright Nuclear Structure Laboratory, New Haven, Connecticut (1997-2004). Cât de mult au contat aceste experiențe în realizarea ELI-NP Măgurele? Dacă ar fi să dați timpul înapoi, v-ați mai întoarce din SUA pentru un proiect de cercetare în România?!

Cei aproximativ 14 ani petrecuți în instituții de cercetare din străinătate și experiența internațională acumulată au avut un rol foarte important în realizarea

Scanned with OKEN Scanner

proiectului ELI-NP. Lucrând în unele dintre cele mai importante laboratoare de fizică nucleară din lume am avut contact direct cu proiectarea și operarea marilor instalații științifice, managementul proiectelor internaționale de cercetare și organizarea experimentelor complexe. Am avut oportunitatea să dezvolt relații profesionale cu cercetători din întreaga lume. Aceste conexiuni au fost foarte utile în implicarea în consiliile și comitetele științifice ale ELI-NP a marilor personalități din fizica mondială, pentru atragerea cercetătorilor străini la Măgurele și crearea colaborărilor pentru viitoarele experimente.

Răspunsul la întrebarea dacă m-aș mai întoarce din SUA ar fi fără ezitare DA! În primul rând, am simțit întotdeauna că sunt dator locului care m-a format, iar participarea la revitalizarea platformei științifice de la Măgurele consider că este un mod de a-mi plăti din această datorie. În plus, pentru un cercetător, posibilitatea de a construi și conduce o infrastructură științifică de nivel mondial apare extrem de rar în carieră. Din punct de vedere profesional, această decizie oferă o influență mult mai mare asupra dezvoltării personale, chiar dacă a venit cu responsabilități și provocări considerabile.

Tehnologia în domeniul medical a avut o evoluție fulminantă. Cum vedeți evoluția laserului în medicină? Ce poate aduce nou față de actualele tehnologii laser care se utilizează în mod curent în 2026? Există proiecte în derulare la ELI-NP Măgurele în această direcție?

Evoluția laserului în medicină în următoarele decenii va fi probabil una dintre cele mai spectaculoase transformări tehnologice din domeniul medical. Dacă în 2026 laserele sunt deja utilizate în mod curent în oftalmologie, chirurgie, dermatologie sau ORL, următoarea etapă va fi **trecerea de la chirurgia de precizie la medicină la nivel celular și molecular.**

Laserele moderne cu impulsuri ultra-scurte (femtosecunde și viitoare attosecunde) pot interacționa cu țesuturile la scară celulară sau chiar moleculară, fără distrugerea structurilor din jur: intervenții pe celule individuale, secționarea selectivă a structurilor intracelulare, chirurgie neuronală extrem de precisă.

Probabil că în viitor va fi posibilă eliminarea unor celule canceroase fără afectarea celor sănătoase. În multe proceduri chirurgicale, laserele ar putea înlocui complet bisturiul mecanic și chirurgia, cu beneficii majore în reducerea traumei și sub aspect estetic.

Laserele ultra-puternice pot accelera electroni și protoni. Această tehnologie ar putea duce la acceleratoare de particule miniaturizate pentru spitale, cu costuri mult mai mici decât acceleratorii clasici, pentru protonoterapie sau hadronoterapie.

Laserele ultra-rapide (femtosecunde sau attosecunde) permit studierea proceselor biologice la scări de timp extrem de mici. Aceasta poate duce la înțelegerea reacțiilor biochimice în timp real, la dezvoltarea unor medicamente mult mai precise.

Fibrele optice miniaturizate permit transportul laserului în interiorul corpului. În consecință, s-ar putea efectua intervenții laser în organe profunde fără chirurgie deschisă, de exemplu în creier sau chirurgie intravasculară.

Unele dintre aceste tehnologii viitoare ar putea fi dezvoltate folosind lasere ultra-puternice precum cele de la infrastructura ELI-NP din România.

Cercetarea costă și sunt și proiecte care nu se finalizează cu succesul scontat. Care este gradul de accesibilitate al cercetătorilor români la noile tehnologii din cercetarea avansată? Se poate face cercetare de vârf în țara noastră? Cum vedeți colaborarea pluridisciplinară într-un proiect care dezvoltă noi tehnologii cu aplicații în medicină?

Cercetarea științifică este într-adevăr costisitoare și, uneori, cu elemente de incertitudine privind rezultatele, nu toate proiectele finalizând-se cu succes. Aceasta este o realitate fundamentală a inovării, mai ales în domenii de frontieră precum noi tehnologii laser în medicină.

Nu toate proiectele științifice își ating obiectivele inițiale. Riscurile includ: unele cercetări au rezultate neașteptate, unele tehnologii nu funcționează așa cum se preconiza, un experiment de laborator poate fi imposibil de transpus în practică.

În ceea ce privește cercetarea din România, în opinia mea, din câte cunosc, **cel puțin în matematică, fizică, chimie, se poate face și se face cercetare de vârf, cercetare avansată.** În ultimii 10-20 de ani atât infrastructura de cercetare cât și participarea la marile colaborări internaționale s-au îmbunătățit considerabil.

Scanned with OKEN Scanner

Sunt de părere că ar trebui însă intensificată colaborarea între diferite discipline. În general, colaborarea interdisciplinară aduce beneficii importante. Ideile provenite din domenii diferite se combină și generează soluții complet noi.

În proiectele care dezvoltă noi tehnologii cu aplicații în medicină colaborarea între discipline este esențială, deoarece **medicina modernă se află la intersecția mai multor domenii științifice: fizică, inginerie, biologie, informatică și științe clinice.** Proiectele bazate pe tehnologii avansate – precum laserele medicale – nu pot fi realizate eficient de o singură disciplină.

Colaborările internaționale în domeniul cercetării între universități, institute de cercetare, cercetători, organizații regionale facilitează și permit accesul la informații, resurse, networking etc. Având în vedere experiența Dvs., pe ce poziție de la 1 la 10 ați situa conectarea cercetării românești la cercetarea din UE și zona Nord-Atlantică? Cum vedeți creșterea interconectivității cu structurile de cercetare europene?
Participarea la marile colaborări internaționale s-a intensificat considerabil în ultimii ani. S-au înmulțit colaborările bilaterale între instituții din România și cele din Europa sau SUA, însă participarea instituțiilor românești la proiecte europene de cercetare de anvergură este încă sub posibilități. Din această cauză aș nota cu 7-8 conectarea cercetării din țara noastră la cercetarea din zona Nord-Atlantică. Consider că un impact pozitiv ar avea **îmbunătățirea colaborării la marile proiecte de cercetare europene multi-instituționale, o mai mare stabilitate a finanțării naționale ale diverselor arii de cercetare și o informare sistematică a cercetătorilor români referitor la lansările de proiecte europene.** Este necesar ca și Academia Română să contribuie în aceste direcții.

Ce tip de programe de cercetare ar fi necesare la nivel național pentru a crește apetitul tinerilor dotați pentru cercetare? Credeți că IA ar putea avea un rol important?
Nu consider că este nevoie de alte programe naționale de cercetare pentru a atrage tinerii. Problemele sunt, din punctul meu de vedere, în învățământul preuniversitar, în nivelul de salarizare și în lipsa stabilității în finanțarea cercetării. Sigur că IA ușurează activitatea de documentare în cercetarea științifică, însă s-ar putea ca impactul asupra apetitului tinerilor pentru cercetare să fie mic.

Academia Română, ca forum al consacrării și spațiu al cercetării fundamentale, include sub aceeași cupolă toate științele. Cum considerați că se poate dezvolta o colaborare pluridisciplinară la nivel academic și de cercetare în învățământul superior? Ce buget din PIB ar trebui alocat cercetării pentru o creștere economică ca rezultat al producției cu valoare adăugată mare?
Intensificarea colaborărilor instituționale între institutele Academiei Române cu universități, institute naționale de cercetare-dezvoltare și cu unități economice, îmbinarea cercetărilor fundamentale cu cele aplicative ar conduce fără îndoială la creșterea aportului cercetării la dezvoltarea economică. Aceste colaborări ar putea fi încurajate și sprijinite prin măsuri financiare și legislative. Nivelul finanțării cercetării are, bineînțeles, un impact major asupra acestui aport. În ceea ce privește procentul din PIB care ar trebui alocat cercetării, nu cred că este nevoie de studii de amploare și este suficient să aplicăm procentul ce se practică în țările dezvoltate economic și în celelalte țări europene.

Cum vedeți evoluția dezvoltării tehnologiilor în domeniul medical în țara noastră? Care este mesajul dvs. pentru tinerii cercetători în fizică, biofizică, chimie, medicină care își doresc să facă cercetare la nivel înalt?
Menirea Centrului Extreme Light Infrastructure - Nuclear Physics (ELI-NP) este să se constituie într-o „navă amiral" care să atragă atenția decidenților, a publicului larg asupra cercetării științifice din România, să arate că cercetarea științifică românească se înscrie în cercetarea științifică mondială. Cercetările de la ELI-NP vor avea un impact major asupra cercetărilor din domeniul laserelor și a aplicațiilor lor în medicină, a intensificării colaborărilor internaționale. Mesajul pentru tinerii cercetători: Cercetarea științifică este o activitate palpitantă, care necesită eforturi și dedicație, însă poate oferi satisfacții deosebite!

Scanned with OKEN Scanner

Medicina 4P și redefinirea prevenției

PROF. TRAIAN MIHĂESCU

Medicina a evoluat dintr-un model predominant reactiv, centrat pe tratamentul bolii, către unul orientat spre prevenție. În prezent, asistăm la o nouă transformare conceptuală: trecerea de la medicina preventivă la medicina proactivă. Această schimbare nu este doar terminologică, ci reflectă o redefinire profundă a modului în care este înțeleasă sănătatea și rolul medicului și pacientului în menținerea sa.

Medicina preventivă este un pilon esențial al sănătății publice, bazat pe reducerea incidenței bolilor și a complicațiilor lor. Intervențiile sunt clasificate în prevenție primară, secundară și terțiară, incluzând măsuri precum vaccinarea, screeningul și managementul bolilor cronice. Acest model este fundamentat pe dovezi epidemiologice și ghiduri clinice aplicabile la nivel populațional [1,2]. Deși eficientă, medicina preventivă operează în principal cu estimări de risc generalizate și intervenții standardizate, având o capacitate limitată de personalizare.

În contrast, medicina proactivă se dezvoltă în contextul medicinei de precizie și al progreselor tehnologice recente. Conceptualizată adesea ca medicina 4P (Predictivă, Preventivă, Personalizată și Participativă), această abordare propune o intervenție continuă, adaptată profilului biologic individual [3]. Integrarea datelor genomice, proteomice și metabolomice și utilizarea inteligenței artificiale permit identificarea precoce a riscurilor și intervenția înainte de apariția manifestărilor clinice [4].

Un element central al medicinei proactive este utilizarea tehnologiilor digitale și a dispozitivelor de monitorizare continuă. Wearables, aplicațiile mobile și platformele de telemedicină generează fluxuri constante de date privind parametrii fiziologici și comportamentali. Informațiile sunt analizate prin algoritmi avansați, facilitând detectarea timpurie a deviațiilor de la starea de sănătate și ajustarea intervențiilor în timp real [5]. Astfel, medicina devine nu doar preventivă, ci anticipativă și adaptativă.

Diferența esențială dintre cele două paradigme constă în nivelul de personalizare și în dinamica intervenției. Dacă medicina preventivă răspunde la întrebarea cum reducem riscul de boală, medicina proactivă extinde perspectiva către optimizarea sănătății individuale pe termen lung. Aceasta implică o schimbare de accent de la boală la sănătate ca proces dinamic, influențat de factori biologici, comportamentali și de mediu.

Medicina proactivă redefinește rolul pacientului. În locul unei poziții pasive, pacientul devine un participant activ în gestionarea propriei sănătăți, implicat în monitorizare, decizie și adaptarea stilului de viață. Componenta participativă a medicinei 4P reflectă o relație mai colaborativă între medic și pacient, susținută de accesul la date și informații [3,6].

Totuși, implementarea medicinei proactive ridică multiple provocări. Costurile asociate tehnologiilor, necesitatea validării clinice a algoritmilor predictivi și riscul de supra-diagnostic sunt aspecte critice. În acest context, conceptul de prevenție cuaternară devine relevant, subliniind importanța evitării intervențiilor inutile sau potențial dăunătoare [7]. De asemenea, utilizarea extensivă a datelor personale implică probleme etice legate de confidențialitate și securitate.

Medicina preventivă și cea proactivă nu sunt paradigme opuse, ci complementare. Dacă prima a contribuit decisiv la controlul bolilor la nivel populațional, a doua oferă oportunitatea unei medicine personalizate, predictive și centrate pe individ. În era digitală, viitorul pare a fi definit de integrarea acestor două abordări într-un model coerent, orientat nu doar spre prevenirea bolii, ci spre optimizarea continuă a sănătății.

Medicina 4P

Conceptul, introdus de Leroy Hood, redefinește practica medicală prin patru dimensiuni:

1. ◆ **PREDICTIVĂ.** Identifică riscurile de boală înainte de apariția simptomelor, utilizând date genetice, biomarkeri și algoritmi de inteligență artificială.
2. ◆ **PREVENTIVĂ.** Aplică intervenții timpurii pentru reducerea riscurilor identificate, prin screening, modificări ale stilului de viață și terapii profilactice.
3. ◆ **PERSONALIZATĂ.** Adaptează deciziile medicale la caracteristicile individuale (profil genetic, mediu, comportament), depășind abordările standardizate.
4. ◆ **PARTICIPATIVĂ.** Implică activ pacientul în monitorizarea și gestionarea propriei sănătăți, prin acces la date, educație medicală și utilizarea tehnologiilor digitale.

REFERINȚE:

1. Tulchinsky TH, Varavikova EA. The New Public Health. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2014.
2. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol.* 1985;14(1):32–38. doi:10.1093/ije/14.1.32. PMID: 3872850.
3. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(3):184–187. doi:10.1038/nrclinonc.2010.227. PMID: 21364689.
4. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA.* 2015;313(21):2119–2120. doi:10.1001/jama.2015.3595. PMID: 25928225.
5. Topol EJ. High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nat Med.* 2019;25(1):44–56. doi:10.1038/s41591-018-0300-7. PMID: 30617339.
6. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society. *Per Med.* 2013;10(6):565–576. doi:10.2217/pme.13.57. PMID: 24058794.
7. Jamoulle M. Quaternary prevention: first, do no harm. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2015;10(35):1–3. doi:10.5712/rbmfc10(35)1066.

Scanned with OKEN Scanner

Investigația Biomarkerilor Metabolici prin Spectroscopie RMN în Evaluarea Timpurie a Efectelor Radiației Asupra Celulelor

DIANA SERAFIN

ION CHRISTIAN CHIRICUȚĂ
Clinica de Radioterapie AMETHYST, Otopeni

PAUL VASOS

Rezumat

Radioterapia este una dintre principalele metode utilizate în tratamentul cancerului, eficiența acesteia fiind limitată de către toxicitatea asupra țesuturilor sănătoase și de diversitatea răspunsului tumoral. Pentru a evalua și monitoriza din timp eficiența unui tratament cu radiații ionizante, cât și toxicitatea acestuia, este esențială identificarea unor biomarkeri timpurii care au capacitatea de a reflecta rapid răspunsul celular la radiații [1]. Aceste efecte pot fi detectate cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară, aceasta fiind o tehnică nedistructivă și non-invazivă asupra probelor celulare [2].

Lucrarea de față propune o metodă de investigare a modificărilor metabolice induse de radiații ionizante, folosind ca tehnică de analiză spectroscopia RMN (1H și 13C), iar iradierile sunt realizate asupra două linii celulare, atât tumorale, cât și non-tumorale: glioblastom (GBM U-251), respectiv microglia (MG BV-2). Acest studiu vizează variațiile unor metaboliți-cheie în funcție de doză și debit de doză, incluzând și condiții experimentale care urmăresc simularea unui posibil efect FLASH [3]. Rezultatele sugerează că există modificări la nivelul profilului metabolic celular în urma expunerii probelor celulare la radiații ionizante, ceea ce susține potențialul biomarkerilor metabolici ca instrument de evaluare timpurie a eficienței și toxicității tratamentului.

Introducere

Radioterapia este definită ca un tratament medical care utilizează administrarea unor doze controlate de radiații ionizante pentru a distruge celulele canceroase [4]. Deși progresele tehnologice au permis o livrare tot mai precisă a dozelor, limitarea majoră rămâne dăunarea țesuturilor sănătoase și apariția efectelor adverse. În acest sens, este în proces de dezvoltare o nouă metodă de radioterapie și anume radioterapia FLASH (FLASH-RT) [3], care implică utilizarea radiațiilor cu debite de doză ultra-înalte ((≥100 Gy/s)), administrate în intervale de timp extrem de scurte, de obicei mai puțin de 200 milisecunde. Această abordare s-a dovedit eficientă în distrugerea celulelor tumorale, reducând în același timp daunele asupra țesuturilor sănătoase din jur, acesta fiind un fenomen cunoscut sub numele de „efectul FLASH" [5].

Radiațiile ionizante au diverse efecte asupra corpului, efecte care pot fi observate cu ajutorul unor indicatori biologici. Un tip de astfel de indicatori, capabili să reflecte rapid răspunsul celular la iradiere, înainte de apariția unor modificări morfologice sau clinice evidente, sunt biomarkerii metabolici [1]. Metabolismul celular poate fi foarte ușor influențat de expunerea la radiații, iar înțelegerea modificărilor metabolice este un pas important în îmbunătățirea radioterapiei. Biomarkerii metabolici se referă la molecule mici a căror concentrație se modifică din cauza stresului indus de

Scanned with OKEN Scanner

radiații, câțiva biomarkeri metabolici esențiali fiind glucoza și lactatul din glicoliză, glutamina și glutamatul, speciile reactive de oxigen, colina și creatina [6].

Spectroscopia RMN oferă un avantaj major în acest context, aceasta fiind o metodă analitică extrem de versatilă, foarte puternică și nedistructivă, utilizată pentru a studia moleculele prin observarea proprietăților magnetice ale anumitor nuclee atomice. De asemenea, utilizarea marcării izotopice cu 13C permite investigarea fluxurilor metabolice și evidențierea reprogramării metabolice induse de radiații [7].

Metodologia Studiului și Abordarea Experimentală

În cadrul acestui studiu au fost folosite două tipuri de linii celulare: glioblastom, mai exact linia celulară GBM U-251, și microglia, linia celulară MG BV-2. Glioblastomul este o tumoră malignă cerebrală foarte agresivă, posibil cea mai agresivă, și de asemenea foarte frecventă în special la adulți. Microgliie sunt un tip de celule imune foarte importante, făcând parte din sistemul nervos central, și reprezintă aproximativ 5-20% din celulele gliale ale creierului.

Au existat două tipuri de iradieri realizate asupra acestor culturi celulare, care au fost menținute în condiții standard de cultură, și anume cu raze X și raze gamma. Pentru iradierea cu raze X s-a folosit un iradiator clinic de la Centrul de Radioterapie Amethyst Otopeni, România, și anume un LINAC, care livrează raze X cu un potențial de accelerare de 6MV. În cazul iradierilor cu raze gamma, s-a folosit un iradiator de laborator GC-5000, utilizând o sursă Cobalt-60 (60Co), din incinta Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei", Departamentul de Iradieri Tehnologice IRASM, Măgurele, România.

Evaluarea răspunsului metabolic a fost realizată prin spectroscopie RMN, utilizând atât analiza 1H, pentru profilarea metabolică globală, cât și marcarea izotopică cu glucoză 13C pentru urmărirea fluxurilor metabolice.

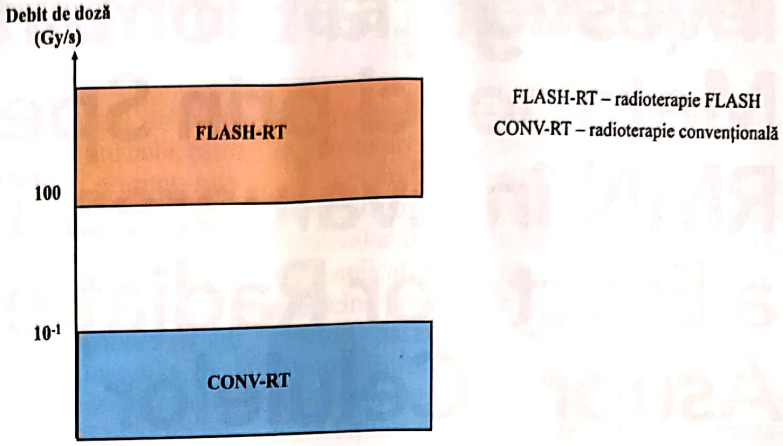


Figura 1: Radioterapia FLASH vs. Radioterapia convențională

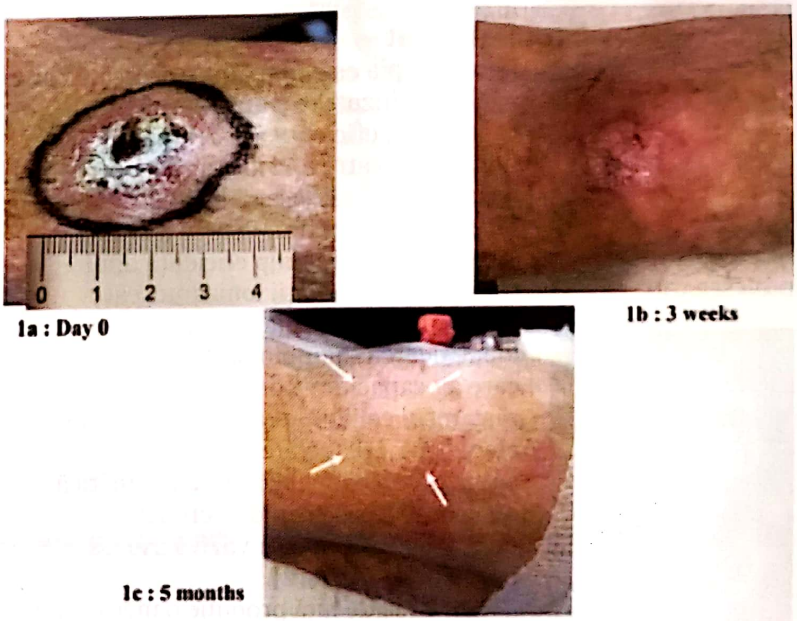


Figura 2: Evoluția temporală a leziunii tratate cu FLASH- Imagine preluată din BOURHIS, Jean, et al. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. Radiotherapy and oncology, 2019, 139: 18-22.

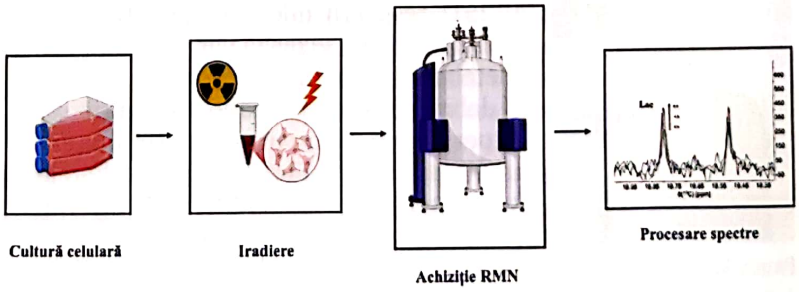


Figura 3: Protocolul experimental implică creșterea și manipularea culturilor celulare, expunerea probelor la radiații ionizante, realizarea probelor RMN pentru a achiziționa spectrele 1H și 13C, procesarea spectrelor și analiza datelor experimentale

Scanned with OKEN Scanner

Rezultate și Discuții

În acest studiu a fost elaborat un protocol destinat detectării și analizei rapide a biomarkerilor metabolici celulari după expunerea celulelor tumorale și non-tumorale la radiații ionizante, utilizând spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară. Metodologia propusă integrează elemente din multiple domenii, optimizate pentru evaluarea efectelor radiației asupra metabolismului celular, prin analiza spectrelor RMN de protoni (1H) și carboni (13C), obținute din lizate celulare.

Comparația dintre spectrele RMN atât ale celulelor iradiate, cât și neiradiate, indică faptul că există anumiți metaboliți și rapoarte de concentrații de metaboliți, care reflectă efecte ale radiației asupra metabolismului celular, cum ar fi respirația anaerobă sau căile de stocare a energiei. Astfel de metaboliți importanți sunt lactatul, alanina, creatina și colina.

Prin analiza concentrațiilor de lactat, alanină, colină, creatină și a rapoartelor dintre aceste concentrații, se poate evalua eficiența tratamentului, deoarece aceștia sunt markeri care indică modificări ale metabolismului energetic și diferențele dintre metabolismele celulelor tumorale versus ale celor non-tumorale.

Experimentele cu glucoză marcată 13C au permis urmărirea fluxurilor metabolice și s-au observat diferențe în concentrația biomarkerilor importanți (lactatul) între condițiile de iradiere convențională și cele care simulează efectul FLASH, cu debite de doză mari. Spectroscopia RMN, în special în combinație cu marcarea izotopică 13C, s-a dovedit a fi o metodă esențială și valoroasă pentru această investigație deoarece oferă informații cantitative și structurale despre profilul metabolic al celulelor.

Concluzii și Perspective

Biomarkerii metabolici identificați cu ajutorul spectroscopiei de rezonanță magnetică nucleară reprezintă un instrument promițător pentru evaluarea timpurie a efectelor radiației asupra metabolismului celular. S-au observat modificări ale concentrației biomarkerilor în funcție de doză și debitul de doză, ceea ce evidențiază diferențe între celulele tumorale și cele non-tumorale și sugerează un posibil mecanism de protecție pentru țesuturile sănătoase în urma iradierii cu debite de doză crescute, care doresc simularea efectului FLASH.

Din perspectiva clinică, biomarkerii metabolici analizați pot oferi informații utile pentru adaptarea tratamentului cu radiații ionizante la particularitățile biologice ale fiecărui pacient în parte, cu un potențial impact asupra controlului tumoral și diminuării toxicității asupra țesuturilor sănătoase, în special în contextul radioterapiei FLASH.

REFERINȚE:

1. McGee, K. P., Hwang, K. P., Sullivan, D. C., Kurhanewicz, J., Hu, Y., Wang, J., ... & Chung, C. (2021). Magnetic resonance biomarkers in radiation oncology: The report of AAPM Task Group 294. *Medical physics*, 48(7), e697-e732.
2. De Graaf, R. A. (2007). In vivo NMR spectroscopy-static aspects. In *Vivo NMR Spectroscopy Principles and Techniques*, 43-78.
3. Bourhis, J., Sozzi, W. J., Jorge, P. G., Gaide, O., Bailat, C., Duclos, F., ... & Vozenin, M. C. (2019). Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Radiotherapy and oncology*, 139, 18-22.
4. Lederman, M. (1981). The early history of radiotherapy: 1895–1939. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 7(5), 639-648.
5. Vozenin, M. C., Bourhis, J., & Durante, M. (2022). Towards clinical translation of FLASH radiotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(12), 791-803.
6. Booth, T. C., Wiegers, E. C., Warnert, E. A., Schmainda, K. M., Riemer, F., Nechifor, R. E., ... & Henriksen, O. M. (2022). High-grade glioma treatment response monitoring biomarkers: a position statement on the evidence supporting the use of advanced MRI techniques in the clinic, and the latest bench-to-bedside developments. Part 2: spectroscopy, chemical exchange saturation, multiparametric imaging, and radiomics. *Frontiers in oncology*, 11, 811425.
7. Buescher, J. M., Antoniewicz, M. R., Boros, L. G., Burgess, S. C., Brunengraber, H., Clish, C. B., ... & Fendt, S. M. (2015). A roadmap for interpreting 13C metabolite labeling patterns from cells. *Current opinion in biotechnology*, 34, 189-201.

Scanned with OKEN Scanner

Imagistica medicală nucleară: evoluții tehnologice și perspective

DR. VIOREL FUGARU
Senior researcher
„Horia Hulubei" National Institute of Physics and Nuclear Engineering

1. Introducere

Imagistica medicală a devenit o componentă esențială în diagnosticul și monitorizarea diverselor afecțiuni, fiind un domeniu în continuă dezvoltare, situat la intersecția dintre știință, tehnologiie și practicile clinice.

Transformările recente din medicină au determinat trecerea de la o abordare strict morfologică la una funcțională și moleculară, ceea ce a permis caracterizarea proceselor patologice la nivel celular și subcelular.

Imagistica medicală se află în centrul acestei transformări: de la radiografia convențională la tomografia computerizată (CT), de la imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) la tomografia prin emisie de pozitroni (PET) și tomografia computerizată prin emisie monofotonică (SPECT).

În paralel, integrarea imagisticii medicale nucleare în iHealth (ecosisteme digitale, telemedicină, interoperabilitate, analiză automatizată) permite corelarea datelor imagistice cu date clinice, genomice și terapeutice, luarea unor decizii medicale inteligente, contribuind la dezvoltarea unei medicini predictive și personalizate.

2. Imagistica medicală nucleară

2.1. Tipuri de imagistică nucleară

Imagistica medicală nucleară este o **ramură specializată** a imagisticii medicale, care utilizează **substanțe radioactive** numite **radiofarmaceutice** pentru a obține imagini funcționale și moleculare ale organelor și țesuturilor.

Cele două modalități principale de imagistică nucleară sunt **SPECT** (Single Photon Emission Computed Tomography) și **PET** (Positron Emission Tomography).

Ambele tehnici se bazează pe principiul detecției radiațiilor emise de radioizotopi administrați pacientului sub formă de radiofarmaceutice. Diferența constă în natura radiațiilor emise și în metoda de detecție utilizată.

• **SPECT** utilizează radionuclizi care emit fotoni γ unici (ex. Tc-99m, I-123, In-111). Camera gamma detectează fotonii emiși și, prin reconstrucție tomografică, generează imagini tridimensionale ale distribuției radiofarmaceuticului.

• **PET**, în schimb, utilizează radionuclizi emițători de pozitroni (ex. F-18, Ga-68, Cu-64). După anihilarea pozitron–electron, rezultă doi fotoni γ de 511 keV emiși în direcții opuse, detectați simultan de sistemul PET, ceea ce permite o localizare foarte precisă a activității radioactive.

2.2. Structura unui radiofarmaceutic

Compușii marcați radioactiv (radiofarmaceuticele utilizate în imagistica nucleară) reprezintă combinația dintre o moleculă biologic activă sau structură sintetică la care se atașează un radionuclid emițător de radiații detectabile (γ sau β^+), care permite vizualizarea in vivo a proceselor fiziologice și patologice.

Structura unui radiofarmaceutic include, de regulă, trei elemente fundamentale:

• Vector biologic – componenta ce asigură direcționarea compusului spre ținta biologică organ; (receptor, enzimă, proces metabolic): molecule mici (glucoză), peptide mici, anticorpi, proteine plasmatice, aminoacizi și analogi, nanoparticule etc.

• Chelator – moleculă intermediară care leagă stabil radioizotopul de vectorul biologic;

• Radioizotop – componenta care emite radiațiile nucleare detectabile (γ pentru SPECT, β^+ pentru PET, de exemplu: Tehnețiu-99m, Fluor-18, Iod-123, Iod-131, Galiu-68 etc.

Astfel, structura generală a unui radiofarmaceutic poate fi reprezentată schematic:

[Radioizotop] — [Chelator/Linker] — [Vector biologic]

În cazul radioizotopului Fluor-18, utilizat în imagistica PET, legarea de vectorul biologic se face prin marcare clasică, fără chelator.

Obținerea unui radiofarmaceutic se realizează în mai multe etape: 1. Sinteza biomoleculei biologic active; 2. Conjugare cu un chelator; 3. Marcarea compusului cu radioizotopul de interes; 4. Purificarea compusului și controlul de calitate.

2.3. Principalii radioizotopi folosiți în imagistica medicală nucleară

Alegerea radioizotopilor utilizați depinde atât de tipul de radiație emisă, timpul de înjumătățire fizic, capacitatea de a fi

Scanned with OKEN Scanner

legat stabil de vectorul biologic, cât şi de accesibilitatea acestora (mod de obținere, cost, logistica de transport etc.). Printre izotopii utilizați frecvent în imagistica nucleară PET sau SPECT se numără:

- Fluor-18 (18F) – utilizat în PET, (timp de înjumătățire = 110 min, produs de ciclotron);
- Galiu-68 (68Ga) – utilizat în PET, (timp de înjumătățire = 68 min, obținere din generator 68Ge/68Ga);
- Cupru-64 (64Cu) – utilizat în PET, (timp de înjumătățire = 12,7 ore, produs de ciclotron);
- Tehnețiu-99m (99mTc) – utilizat în SPECT, (timp de înjumătățire = 6 h, obținere din generator 99Mo/99mTc sau reactor nuclear);
- Iod-123, Iod-131 – utilizare în SPECT sau radioterapie, (timp de înjumătățire fizic I-123 - 13,2 ore/ I-131 - 8 zile, produs de ciclotron şi, respectiv, reactor nuclear).

2.3. Radiofarmaceutice utilizate în imagistica medicală

Radiofarmaceuticele joacă un rol critic în medicina nucleară, oferind instrumente inovatoare pentru livrarea specifică a radioizotopilor în scopuri de diagnostic şi tratament. În prezent, se utilizează aproximativ 34 de radiofarmaceutice în imagistica medicală de tip SPECT şi 20 în cea de tip PET. Conform estimărilor EANM (European Association of Nuclear Medicine)/SNMMI (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging), din numărul total de investigații prin SPECT, radiofarmaceuticele cu Tc-99m reprezintă aproximativ 75-80%, cele cu Iod-123 - 10%, iar restul sub 5-10% (Indiu-111, Taliu-201, Ga-67 etc). În cazul investigațiilor prin PET, Fluor-18 (F-18) deține ponderea majoritară (F-18 85%, din care 18F-FDG-80%) datorită timpului de înjumătățire adecvat, producției flexibile în ciclotron şi existenței unor metode de marcare bine dezvoltate [1].

Radiofarmaceuticele utilizate în prezent pentru diagnostic pot fi grupate în şapte domenii: imagistica tumorală (aproximativ 40-45% din numărul total de investigații), sistemul nervos central (10-12%), cardiovascular (25-30%), renal (3-5%), pulmonar (3-5%), hepatic (2-3%) şi osos (8-9%). O altă clasificare a radiofarmaceuticelor se poate face în funcție de modul în care se distribuie şi se fixează în țesuturi sau organe [2,3].

Exemple de radiofarmaceutice folosite în mod curent şi aria de aplicare în imagistica nucleară sunt prezentate în tabelul următor:

Imagistica	Radiofarmaceutic	Ținta biologică	Aplicație
PET	18F-FDG	GLUT-1	Metabolism tumoral şi inflamație
PET	68Ga-HBED-CC-PSMA-11	Receptor PSMA	Cancer de prostată primar
PET	68Ga-DOTA-TATE	Receptori SSTR2	Tumori neuroendocrine
PET	64Cu-DOTA-trastuzumab	Antigene tumorale HER2	Cancer mamar HER2 pozitiv
PET	18F-PSMA-1007	PSMA	Cancer de prostată
SPECT	^{99m}Tc(MIBI)$_6$	Mitocondriile	Cardiologie, tumori pulmonare, hepatice, tiroidiene
SPECT	99mTc-HYNIC-TOC	SSTR2	Tumori neuroendocrine
SPECT	99mTc-MDP	Fixare în os prin chemoadsorbție	Metastaze osoase, ortopedie, reumatologie

2.4. Evoluția tehnologică în imagistica medicală

Un pas important în dezvoltarea imagisticii medicale nucleare l-a reprezentat combinarea informației funcționale şi anatomice într-o singură examinare, prin apariția sistemelor hibride: SPECT/CT (fuzionare imagistică SPECT cu CT), PET/CT (fuziune între PET funcțional şi CT anatomic) şi PET/IRM (combinație între PET şi IRM). Aceste sisteme au revoluționat diagnosticul oncologic, permițând stadializarea exactă a tumorilor, planificarea tratamentului şi monitorizarea răspunsului terapeutic.

Un progres tehnologic software semnificativ l-a reprezentat integrarea imagisticii medicale cu radiomics şi inteligență artificială (IA). Scopul radiomicii este de a transforma imaginile medicale – considerate inițial simple reprezentări vizuale – în seturi de date cuantificabile, care pot fi corelate cu parametri moleculari, histologici, clinici şi genetici ai pacientului.

Integrarea inteligenței artificiale (IA) cu radiomics reprezintă una dintre cele mai avansate direcții în imagistica medicală modernă, prin care imaginile medicale devin surse de biomarkeri cuantificabili pentru diagnostic, prognostic şi personalizarea tratamentului.

IA analizează aceste date pentru a identifica modele complexe invizibile ochiului uman. Această integrare permite detecția precoce a bolii prin modele predictive inteligente, diferențierea tumorilor benigne de cele maligne, estimarea prognosticului şi predicția răspunsului la tratament. Uniunea Europeană a investit masiv în dezvoltarea imagisticii medicale, inteligenței artificiale (IA) şi medicinei personalizate, prin programe de cercetare şi inovare precum Horizon Europe (2021 - 2027) şi IMI2 (Innovative Medicines Initiative 2, 2014 - 2024).

Evoluțiile tehnologice hardware recente includ, dar fără a fi o prezentare completă, în cazul sistemelor SPECT, trecerea de la

Scanned with OKEN Scanner

camere gamma de detecție cu cristale NaI(Tl) la detectoare CZT (cadmiu-zinc-telur) ce oferă o rezoluție energetică și spațială mai bună, sensibilitate crescută, timpi mai scurți de achiziție și posibilitatea de imagistică dinamică. În cazul sistemelor PET, introducerea detectorilor digitali și a tehnologiilor LAFOV (long axial field-of-view) extind câmpul axial de vizualizare de la 20 - 25 cm la peste 1 - 2 m. Aceste dezvoltări tehnologice ale sistemelor PET cresc sensibilitatea de peste 10 ori, reduc dozele efective și permit examinări mult mai scurte.

Deși noile platforme fac posibilă **imagistica la doze mici**, utilizarea responsabilă necesită **justificare clinică** și **optimizare** continuă cu respectarea principiului ALARA din radioprotecție. ALARA – *As Low As Reasonably Achievable* („cât mai scăzut posibil, în mod rezonabil realizabil") este un principiu fundamental în **protecția radiologică**, care presupune menținerea expunerii la radiații la cel mai scăzut nivel posibil, **compatibil** cu obținerea unei calități diagnostice adecvate și ținând cont de aspectele tehnice, economice și sociale.

2.5. Direcții actuale în dezvoltarea radiofarmaceuticelor

Progresul imagisticii medicale funcționale este strâns legat de dezvoltarea radiofarmaceuticelor de generație nouă dedicate imagisticii moleculare țintite.

Direcțiile actuale de cercetare în domeniul radiofarmaceuticelor vizează mai multe aspecte:

1. Noi vectori biologici cu specificitate ridicată; 2. Obținerea de noi chelatori care să asigure legarea stabilă a radionuclidului la vectorul biologic; 2. Noi radionuclizi pentru imagistică și terapie; 3. Crearea de nanoparticule marcate radioactiv cu aplicabilitate în imagistica și terapia țintită [4].

O realizare importantă în dezvoltarea radiofarmaceuticelor este apariția radiofarmaceuticelor teranostice, ce combină diagnosticul molecular cu terapia țintită, asigurându-se o continuitate între diagnostic, planificarea dozei și tratamentul personalizat. **Teranostic** (din engleză *theranostics*, combinație între *therapy* și *diagnostics*) desemnează o abordare prin care același agent molecular sau același mecanism biologic este utilizat atât pentru diagnostic, cât și pentru tratament (distrugerea celulelor tumorale). Exemple relevante includ perechile $^{68}Ga/^{177}Lu$-DOTATATE pentru tumori neuroendocrine și $^{68}Ga/^{177}Lu$-PSMA pentru cancerul de prostată, utilizate atât pentru vizualizare, cât și pentru radioterapie.

2.6. Imagistica nucleară și iHealth

În contextul digitalizării accelerate a sistemelor medicale, integrarea imagisticii medicale în ecosistemele iHealth permite corelarea datelor imagistice cu date clinice, genomice și terapeutice. În imagistica nucleară, acest concept permite optimizarea întregului flux de lucru, de la achiziția imaginilor până la interpretarea lor clinică. Integrarea soluțiilor iHealth permite utilizarea algoritmilor de inteligență artificială și radiomics pentru analiza cantitativă a imaginilor PET/SPECT, extragerea automată de biomarkeri imagistici și generarea de modele predictive pentru prognostic și selecția terapiei.

Prin interconectarea bazelor de date clinice, genetice și imagistice, iHealth oferă o viziune integrată asupra pacientului, un pas major spre medicina de precizie. Telemedicina și sistemele de raportare la distanță completează această transformare, facilitând colaborarea între centre de imagistică nucleară, fizicieni medicali și specialiști în inteligență artificială.

3. Concluzii

Viitorul radiofarmaceuticelor va fi definit de integrarea lor în abordări multimodale. Combinația dintre imagistica moleculară, terapiile țintite, imunoterapie și radioterapia externă poate genera efecte complementare și sinergice.

Convergența dintre radiofarmaceuticele noi, platforme imagistice de mare sensibilitate și inteligența artificială transformă imagistica nucleară dintr-o metodă de diagnostic într-un motor al medicinei personalizate.

Imagistica nucleară și iHealth reprezintă două dimensiuni complementare ale medicinei moderne. Prima oferă instrumente precise de diagnostic și tratament, în timp ce a doua creează un cadru digital pentru analiza și utilizarea eficientă a datelor. Împreună, ele definesc nucleul medicinei personalizate și predictive.

Integrarea imagisticii nucleare în iHealth rămâne totuși limitată de provocări legate de standardizarea protocoalelor de achiziție și reconstrucție, de variații mari între centre în ceea ce privește analiza radiomică, dar și dificultăți legate de protecția datelor medicale în rețele digitale distribuite. Totodată, utilizarea IA în decizia clinică necesită validare extinsă și supraveghere etică pentru a preveni erorile algoritmice.

BIBLIOGRAFIE:

1. EANM – European Nuclear Medicine Guide - 2020 edition Editorial Board: Paolo Castellucci (Chair), Desiree Deandreis, Aron K.Krizsan, Siroos Mirzaei, John Prior, Bernhard Sattler.
2. Kirienko M, Gelardi F, Fiz F, Bauckneht M, Ninatti G, Pini C, et al. Personalised PET imaging in oncology: an umbrella review of meta-analyses to guide the appropriate radiopharmaceutical choice and indication. *Eur J Nud Med Mol Imaging*. 2024
3. Siqi Zhang et.al. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine (2024) *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 13, article 2041
4. Gaia Ninatti, et.al The wings of progress: technological and radiopharmaceutical innovations in nuclear medicine. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* (2024) 51:3815–3821

Scanned with OKEN Scanner

SCHWIND
eye-tech-solutions

Worth a closer look.

Precision solutions for laser eye surgery

In cooperation with:

ROMGER General
distribuitor de echipamente medicale

SCHWIND has been driving the development of corneal surgery for over 30 years. Today the company offers doctors and their patients a comprehensive portfolio of eye laser correction solutions, with the SCHWIND ATOS femtosecond laser and the SCHWIND AMARIS excimer laser – including SmartSight lenticular extraction, touchless SmartSurfACE treatment, intrastromal SmartLASIK and PresbyMAX.

The seamlessly linked high-performance SCHWIND MS-39, SCHWIND SIRIUS+ and SCHWIND PERAMIS diagnostic systems provide impressive depth of detail for treatment decisions, whether with corneal and ocular wavefront data, pachymetry or OCT-based epithelium data.

www.eye-tech-solutions.com

Scanned with OKEN Scanner

Aplicațiile ionilor accelerați cu laser din clasa petawatt în radioterapie

CĂTĂLIN M. TICOŞ
Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics (ELI-NP), Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pentru Fizică și Inginerie Nucleară „Horia Hulubei" (IFIN-HH, str. Reactorului nr. 30, Măgurele, România

LAURA NĂLBARU
Universitatea Națională de Știință și Tehnologie Politehnica București, România

Rezumat
În ultimii ani s-au înregistrat progrese semnificative în generarea fasciculelor de protoni accelerați cu laseri de putere din clasa petawatt, vizând aplicații în radioterapie. Lucrarea prezintă un rezumat al acestor realizări, precum și al principalelor provocări care trebuie depășite pentru implementarea efectivă a unei facilități medicale bazate pe această tehnologie. În avangarda acestor cercetări se află și infrastructura românească Extreme Light Infrastructure – Nuclear Physics (ELI-NP), care dispune de un sistem laser de 10 PW, cel mai puternic din lume.

1, Introducere

Accelerarea cu laserul în plasmă a particulelor (cunoscută și ca LPA) reprezintă o alternativă deosebit de promițătoare la acceleratoarele de particule convenționale pentru generarea fasciculelor de ioni utilizate în radioterapie [1]. Spre deosebire de ciclotroanele și sincrotroanele tradiționale, caracterizate prin dimensiuni mari și costuri de operare ridicate, tehnologia LPA utilizează lasere de intensitate extrem de ridicată a căror energie este concentrată într-un fascicul focalizat ce interacționează cu ținte solide foarte subțiri, generând fascicule compacte de ioni de înaltă energie, așa cum se poate vedea în **Figura 1**. Această metodă de accelerare a protonilor la energii de interes terapeutic (între 70 și 250 MeV) are la bază principiile fizicii plasmei și oferă posibilitatea dezvoltării unor instalații de tratament compacte și introducerii unor tehnici inovatoare, precum terapia cu debit de doză ultra-înaltă de tip FLASH [2]. Aceasta din urmă permite eliberarea dozei la o rată de pană la 10^7 Gy pe secundă, cu mult peste pragul de 40 Gy s^{-1} stabilit pentru terapia FLASH, reducând semnificativ afectarea țesuturilor sănătoase și menținând o eficiență ridicată în distrugerea țesuturilor tumorale.

Terapia cu protoni (H^+) s-a dovedit deosebit de eficientă în tratamentul tumorilor localizate în proximitatea organelor sensibile, datorită capacității protonilor de a asigura o distribuție dozimetrică extrem de precisă [3]. Energia este depusă preponderent în regiunea vârfului Bragg (practic la sfârșitul parcursului protonului în materie), ceea ce permite administrarea dozei terapeutice maxime direct la nivelul țesutului tumoral, reducând iradierea zonelor sănătoase adiacente. În terapia cu protoni, transferul liniar de energie (LET) de la fascicul la țesut are valori relativ scăzute în țesuturile de intrare, situându-se în intervalul 1-2 keV μm^{-1}, crescând rapid până la aproximativ 15 keV μm^{-1} în regiunea tumorală. De asemenea, eficacitatea biologică relativă (RBE) este de aproximativ 1,1, valoare superioară celei obținute în cazurile convenționale ale radiațiilor X. Terapia cu protoni este deja utilizată cu succes în tratarea tumorilor cerebrale și ale sistemului nervos central, a tumorilor hipofizare și de trunchi cerebral, precum și a tumorilor oftalmice și pediatrice. De asemenea, oferă rezultate notabile în cazul tumorilor ORL și cranio-faciale, ale tumorilor craniene radio-rezistente și ale tumorilor pancreatice,

Scanned with OKEN Scanner

unde protejarea țesuturilor învecinate este esențială.

Prin contrast, terapia cu ioni de carbon (C^{6+}) utilizează particule semnificativ mai masive, caracterizate printr-un transfer de energie liniar LET mult mai ridicat în regiunea tumorală, de ordinul 50 - 100 keV μm^{-1}, și un RBE superior, cuprins între 2 și 3 [4]. Această densitate energetică crescută determină o depunere intensă de energie de-a lungul traiectoriei fasciculului, favorizând distrugerea eficientă a celulelor tumorale radio-rezistente și hipoxice. În plus, vârful Bragg al ionilor de carbon este mai abrupt și mai bine definit decât cel al protonilor, oferind un control dozimetric superior și o conformație mai precisă a câmpului terapeutic, în special pentru neoplaziile refractare la radioterapia convențională. Terapia cu ioni de carbon s-a dovedit deosebit de eficientă în cazul tumorilor profunde sau localizate în proximitatea structurilor critice, precum cordomul și condrosarcomul cranian, sarcoamele, melanomul mucozal, adenocarcinomul pancreatic, cancerul hepatic și recidivele pelvine sau paravertebrale [5].

Cercetările curente se concentrează pe optimizarea proceselor LPA pentru generarea de protoni cu energii de aproximativ 70 - 250 MeV și ioni de carbon C^{6+} cu energii în domeniul 120-430 MeV per nucleon (însemnând energii cinetice totale ale ionilor de până la 5 GeV), suficiente pentru a pătrunde adânc în organism și a produce efectul terapeutic prin intermediul vârfului Bragg. De asemenea, aici se are în vedere crearea unui flux intens de protoni care să poată produce doze de până la 1 Gray pe puls laser, precum și găsirea unor metode optime de transport și focalizare a fasciculelor care au o divergență foarte mare pentru aplicații medicale, de până la 40°, dacă ne referim la unghiul total din vârful conului de emisie.

2. Caracteristicile laserului

Simulările complexe au demonstrat că laserele cu puteri din domeniul petawatt pot accelera protonii până la energii de 100 - 250 MeV, energia protonilor crescând proporțional cu rădăcina pătrată a intensității laserului sau chiar liniar în cel mai optimist scenariu, în funcție de regimul de accelerare [1]. În primul caz regimul de accelerare este cunoscut ca și *Target Normal Sheath Acceleration* (TNSA), accelerarea făcându-se pe direcția normală la țintă, iar în al doilea caz, care este cunoscut ca și Radiation Pressure Acceleration (RPA), accelerarea are loc în direcția laserului.

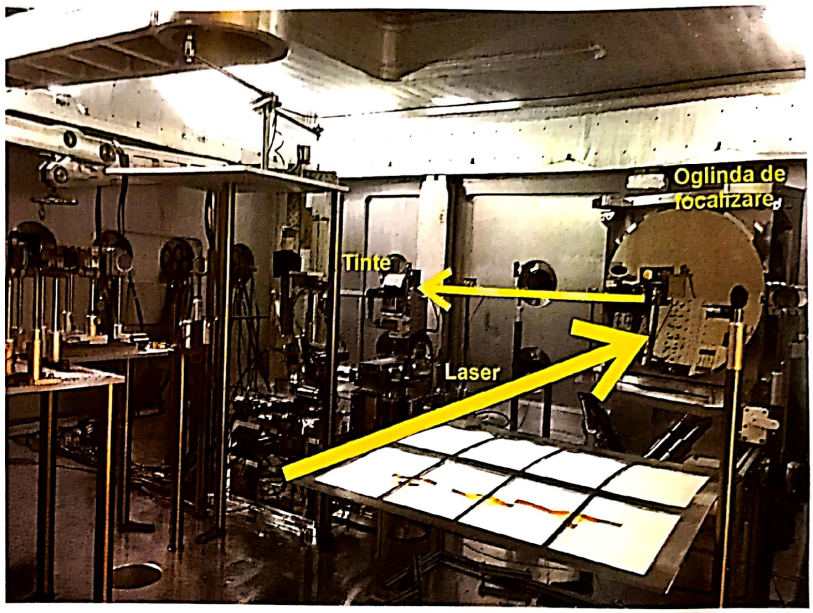


Fig. 1 Interiorul incintei de interacție de la ELI-NP, România, unde are loc accelerarea ionilor cu ajutorul laserului de 10 PW. Fasciculul laser, având un diametru inițial de 50 cm, este focalizat într-un spot de aproximativ 3 microni.

Laserele utilizate în cadrul tehnicii de accelerare a protonilor LPA sunt, de obicei, sisteme cu impulsuri ultra-scurte și de mare putere, bazate pe tehnologia CPA (*Chirped Pulse Amplification*) a amplificării impulsurilor în energie urmată de scurtarea lor temporală, folosind adesea cristale de Ti:safir [6]. Aceste lasere generează impulsuri cu durate în intervalul femtosecundelor (20 - 60 fs) și puteri cuprinse între zeci de terawați (TW) și până la ordinul petawaților (PW), atingând în mod curent intensități de vârf de peste 10^{20} Wcm^{-2}. La ELI-NP intensitatea obținută cu ajutorul unei oglinzi speciale de focalizare de tip parabolic (*off-axis parabolic*) se apropie de valoarea maximă posibilă de 10^{23} Wcm^{-2} [7,8].

În lume la ora actuală există 5 sisteme laser de tip multi-petawatt, ELI-NP deținând recordul cu 10 PW [9]. Cel mai recent sistem la care lucrările de comisionare sunt în plină desfășurare este cel de la facilitatea ELI-Beams din Praga, care a anunțat în octombrie 2025 obținerea a 5,1 PW. Alte facilități sunt în China, la Universitatea din Shanghai, ce a raportat 5 PW, la Academia

Scanned with OKEN Scanner

de Fizică și Inginerie din China, ce a atins o putere totală de 4,9 PW, precum și în Coreea de Sud, la Institutul pentru studii relativiste cu laserii CoReLS, ce a atins 4,2 PW. Cea mai mare intensitate laser raportată până în prezent este de 10^{23} Wcm^{-2}, demonstrată la CoRELs.

3. Caracteristicile țintelor

Un aspect esențial în studiile LPA îl reprezintă tipul de ținte utilizate, acestea fiind concepute pentru a optimiza mecanismele de accelerare a ionilor. Țintele pot fi realizate din folii metalice – aluminiu, nichel, aur sau molibden – ori din materiale cu conținut ridicat de hidrogen, cum sunt parilena, Mylarul sau Kaptonul. De asemenea, se utilizează materiale cu densitate foarte redusă, precum aerogelurile sau structurile de tip spumă (*foam*) [10].

Țintele cu grosimi mai mari de 1 μm operează în regimul (TNSA), în timp ce țintele ultrasubțiri, cu grosimi de ordinul zecilor sau sutelor de nanometri, sunt proiectate pentru accelerarea protonilor prin presiunea radiației laser (RPA). Grosimea țintei reprezintă un parametru critic, valorile optime trebuind corelate cu parametrii fasciculului laser pentru a maximiza transferul de energie. Acest echilibru corespunde densităților electronice în raport cu densitatea critică a plasmei, asigurând o expulzare eficientă a electronilor și o accelerare performantă a ionilor.

O provocare tehnică majoră o constituie alinierea precisă a țintei în focarul laserului, care trebuie realizată cu o acuratețe micrometrică pentru a maximiza intensitatea laser, în special în cazul țintelor ultrasubțiri. Acest aspect devine deosebit de critic în regimurile de operare continuă, la frecvențe de tragere de 1 Hz (un puls pe secundă), când alinierea trebuie efectuată cu precizie ridicată într-un interval de timp foarte scurt, de ordinul milisecundelor.

O direcție importantă de cercetare la ELI-NP o reprezintă utilizarea țintelor cu structură de tip spumă (*foam*) de carbon, care oferă două avantaje majore: o densitate extrem de redusă, de ordinul a 10 - 30 mg cm^{-3}, și capacitatea materialului de a genera ioni de carbon. Aceste ținte sunt realizate în colaborare cu Institutul de Fizica Laserilor și Plasmei (INFLPR) din Măgurele, folosind tehnici avansate de depunere în vid. În acest proces, carbonul este pulverizat cu ajutorul unui laser pulsat ce funcționează la frecvențe de ordinul sutelor de Hz și este depus pe filme subțiri, printr-o metodă cunoscută sub denumirea de *pulsed laser deposition* (PLD) [11].

În paralel, sunt investigate și alte tehnici, precum *magnetron sputtering*, pentru realizarea țintelor compuse din substraturi metalice acoperite cu straturi de carbon de densitate redusă și grosimi de ordinul micronilor. O altă direcție de interes o constituie studiul țintelor de tip DLC (*diamond-like carbon*), cu grosimi cuprinse între câteva zeci și câteva sute de nanometri, care nu depășesc 1 μm [12]. Aceste tipuri de ținte – incluzând și cele nanostructurate – reprezintă o cale promițătoare către obținerea energiilor terapeutice de până la 250 MeV pentru protoni. Rezultatele experimentale recente sunt foarte încurajatoare, demonstrând o creștere a energiei maxime a protonilor cu până la un factor de trei, pentru aceeași intensitate laser.

4. Energia maximă a protonilor și ionilor de carbon accelerați cu laseri de putere

Unul dintre primele rezultate remarcabile în domeniul accelerării LPA a fost raportat de R. A. Snavely și colaboratorii săi în cadrul experimentelor efectuate cu laserul Nova Petawatt la Lawrence Livermore National Laboratory în anul 2000 [13]. Aceștia au demonstrat accelerarea protonilor pe fața posterioară a țintei până la energii de 58 MeV, la o intensitate a laserului de ordinul 10^{20} Wcm^{-2}. De atunci, valorile maxime ale energiilor protonilor au crescut semnificativ, datorită progreselor tehnologice în dezvoltarea laserelor – în special creșterii intensităților, îmbunătățirii contrastului temporal și optimizării compoziției și grosimii țintelor.

În 2018, Higginson și colaboratorii au raportat accelerarea protonilor până la 98 MeV într-un regim hibrid, combinând mecanismele TNSA și RPA [14]. Ulterior, în 2023, la facilitatea SG-II Petawatt din China, au fost obținuți protoni cu energii de peste 70 MeV prin utilizarea unor ținte optimizate structural [15]. Un progres experimental deosebit a fost înregistrat în 2024, la DRACO-PW (Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf, Jena, Germania), unde s-au generat protoni cu energii de până la 150 MeV printr-un regim de accelerare în

Scanned with OKEN Scanner

cascadă, ce a combinat mecanismele TNSA și transparența plasmei indusă relativist (RIT), utilizând ținte de plastic cu grosimea de 250 nm [16]. De asemenea, rezultatele preliminare obținute la ELI-NP (Măgurele, România) indică energii maxime ale protonilor de aproximativ 130 MeV, folosind ținte cu grosimi sub-micrometrice și alcătuite din polimeri.

În cazul ionilor de carbon, un avans experimental major a fost raportat în 2019, când s-au obținut energii de până la 48 MeV per nucleon prin utilizarea țintelor dublu-strat și a unui regim de accelerare hibrid bazat pe RPA și TNSA îmbunătățit [17]. În 2021, experimente ulterioare au atins energii de 33 MeV per nucleon (corespunzător unei energii totale de aproximativ 400 MeV pentru ionii C^{6+}) prin utilizarea țintelor ultrasubțiri de 15 nm, optimizate pentru accelerare selectivă a unui anumit tip de ioni [18]. Mai recent, în 2023, la facilitatea J-KAREN-P din Japonia, s-au obținut ioni de carbon cu energii de peste 30 MeV per nucleon în regim RIT, consolidând astfel nivelul actual al performanței experimentale, situat între 30 și 48 MeV per nucleon [19].

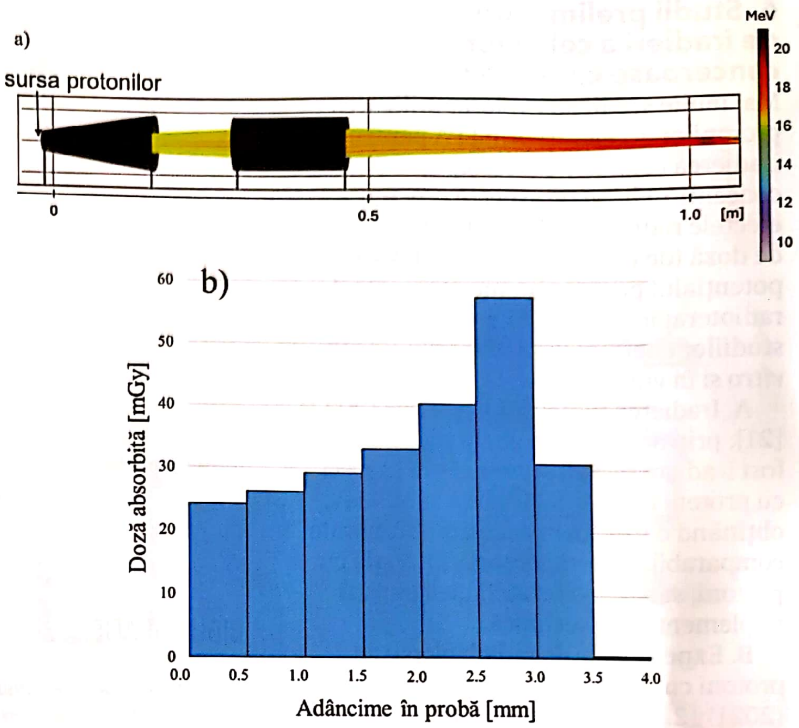


Fig. 2 a) Simularea focusării protonilor accelerați cu laserul la o distanță de 1.1 m față de sursă; b) Distribuția longitudinală a dozei într-o probă de apă cu geometrie cilindrică având diametrul de 5 mm și lungimea de 4 mm.

5. Colimarea fasciculelor de protoni generate prin accelerarea cu laser

Colimarea fasciculului reprezintă o etapă esențială în transformarea fasciculelor generate prin accelerare LPA, caracterizate prin divergență ridicată și spectru policromatic, în fascicule aproape monoenergetice, de tip „creion" (*pencil*), adecvate utilizării în aplicații terapeutice.

Metodele de colimare pasivă exploatează corelația dintre energia particulelor și unghiul de emisie, permițând selecția protonilor de energie înaltă și divergență scăzută, reducând astfel dispersia energetică până la aproximativ 1%. Cu toate acestea, aceste sisteme implică pierderi semnificative de flux, ce pot depăși 60%, limitând astfel eficiența globală.

Metodele active utilizează solenoizi pulsați, capabili să genereze câmpuri magnetice axiale de până la 10 T, amplasați în proximitatea țintei pentru a realiza focalizarea cromatică și transportul fasciculului pe distanțe de ordinul metrilor. Eficiența acestor dispozitive depinde de banda de energie selectată. O contribuție originală notabilă aparține cercetătorilor de la ELI-NP România, care au propus utilizarea unui solenoid conic pulsat, combinat cu un al doilea solenoid cilindric, pentru îmbunătățirea colimării protonilor care poate include și domeniul de energii joase (4-8 MeV) – componentă care prezintă ponderea cea mai mare în numărul total de particule din fascicul [20]. În **Figura 2 a)** este prezentată o schemă a acestui dispozitiv, care operează cu protoni având energii în intervalul 16–20 MeV, iar în **Figura 2 b)** este ilustrată doza primită de o probă de apă expusă la acest fascicul.

Soluțiile avansate de colimare integrează dipoli supraconductori, cuadrupoli și aperturi pentru selecția și modelarea energiei fasciculului. Combinarea acestor tehnici asigură un transport eficient și o gestionare adecvată a radiației secundare, contribuind la consolidarea viabilității tehnologice a sistemelor LPA în scopuri clinice. În acest context, au fost dezvoltate linii dedicate studiului producției, colimării și transportului fasciculelor de protoni, precum VEGA-3 (Salamanca, Spania), CLAPA (Beijing, China) și ELIMAIA (ELI-Beamlines, Republica Cehă).

Scanned with OKEN Scanner

6. Studii preliminare de iradieri a celulelor canceroase cu protoni

Mai multe studii au explorat utilizarea protonilor accelerați prin LPA pentru iradierea celulelor canceroase, concentrându-se pe aspecte precum efectele radiobiologice, debitele mari de doză (de exemplu, terapia FLASH) și potențialul pentru sisteme compacte de radioterapie. Mai jos este un rezumat al studiilor cheie, inclusiv experimente *in vitro* și *in vivo*:

A. Iradierea tumorilor la șoareci (2022) [21]: prin aceste experimente *in vivo* au fost iradiate tumori auriculare la șoareci cu protoni cu energii de până la 60 MeV, obținând o întârziere a creșterii tumorale comparabilă cu terapia convențională cu protoni, subliniind fezabilitatea pentru implementarea preclinică.

B. Experimente de radiobiologie cu protoni cu debit de doză ultra-înaltă (2021) [22,23]: au fost iradiate celule de glioblastom (U87) cu protoni cu energie de 2,25 MeV la debite de doză de până la 10^7 Gy s^{-1}. S-a observat o supraviețuire clonogenică redusă și au fost explorate efectele FLASH pentru potențiala conservare a țesutului sănătos.

C. Fracționare rapidă a dozei folosind impulsuri ultrascurte (2019) [24]: în acest studiu a fost generat un fascicul de protoni accelerați cu laser pentru fracționarea rapidă a dozei pe celulele canceroase de prostată (PC-3), oferind debite de doză ridicate de până la 10^9 Gy s^{-1} și au fost evaluate răspunsurile celulare în contextul radioterapiei FLASH.

D. Iradierea celulelor canceroase cu doză controlată (2012) [25]: acest studiu a realizat prima comparație a eficacității radiobiologice a impulsurilor de protoni față de iradierea convențională cu raze X pe celulele canceroase de col uterin uman (HeLa), demonstrând rate comparabile de inducere a ruperii duble catenare a ADN-ului și de supraviețuire celulară.

E. Aplicarea protonilor accelerați cu laser la celulele canceroase (2009) [26]: acest studiu a demonstrat iradierea celulelor canceroase pulmonare umane (A549) cu protoni accelerați cu laserul, arătând deteriorarea ADN-ului și viabilitatea celulară redusă, marcând un prim succes în demonstrarea conceptului de radiobiologie protonică obținută cu laser de putere. Un studiu radiobiologic similar din aceeași perioadă a confirmat efectele protonilor asupra celulelor A549 utilizând fascicule accelerate cu laser.

În perspectivă, terapia cu ioni accelerați cu laseri din clasa petawatt are potențialul de a revoluționa tratamentul cancerului, oferind surse compacte de particule de înaltă energie care pot combina precizia terapiei hadronice cu flexibilitatea tehnologiilor laser moderne.

Cercetare finanțată de Ministerul Educației și Cercetării prin proiectele Nucleu PN23210105, Instalații de Interes Național (IOSIN) și Guvernul României prin Programul Sănătate, proiectul „Aplicații Medicale ale Laserilor de Mare Putere – Dr. LASER”.

BIBLIOGRAFIE:

1. A. Macchi et al., Ion acceleration by superintense laser-plasma interaction, *Rev. Mod. Phys.* 85, 751 (2013).
2. J. Bourhis, Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy, *Radiother. Oncol.* 139, 18–22 (2019).
3. J.R. Hughes, FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy, *Int. J. Mol. Sci*, 21, 6492 (2020).
4. U. Amaldi, G. Kraft, Radiotherapy with beams of carbon ions, *Rep. Prog. Phys.* 68, 1861–1882 (2005).
5. T.D. Malouff, Carbon Ion Therapy: A Modern Review of an Emerging Technology, *Front. Oncol.* 10, 82 (2020).
6. D. Strickland, G. Mourou, Compression of amplified chirped optical pulses, *Optics Commun.* 55, 447-449 (1985).
7. K.A. Tanaka et al., Current status and highlights of the ELI-NP research program, *Matter Radiat. Extremes* 5, 024402 (2020)
8. C Radier et al., 10 PW peak power femtosecond laser pulses at ELI-NP, *High Power Laser Science and Engineering* 10, e21 (2022).
9. C.N. Danson et al., Petawatt and exawatt class lasers worldwide, *High Power Laser Science and Engineering* 7, e54 (2019).
10. A. Măgureanu et al., Target characteristics used in laser-plasma acceleration of protons based on the TNSA mechanism, Front. *Physics* 10, 727718 (2022).
11. A. Măgureanu et al., Development of Ultra-Low Density Foam Targets for Enhanced Laser-Plasma Proton Acceleration, *submitted for publication*.
12. L. Dincă, Free-standing carbon targets for enhanced carbon ion acceleration with Petawatt class lasers, *UPB Scientific Bulletin-Series A* 85, 171-178 (2023).
13. R.A. Snavely et al. Intense High-Energy Proton Beams from Petawatt-Laser Irradiation of Solids, *Phys. Rev. Lett* 85 (14), 2945 (2000).
14. A. Higginson, Near-100 MeV protons via a laser-driven transparency-enhanced hybrid acceleration scheme, *Nat. Commun.* 9, 724 (2018)
15. H. H. An, Accelerated protons with energies up to 70 MeV based on the optimized SG-II Peta-watt laser facility, *High Power Laser Science and Engineering* 11, e63 (2023)
16. T. Ziegler, Laser-driven high-energy proton beams from cascaded acceleration regimes, *Nat. Phys.* 20, 1211–1216 (2024)
17. W.J. Ma et al., Laser Acceleration of Highly Energetic Carbon Ions Using a Double-Layer Target Composed of Slightly Underdense Plasma and Ultrathin Foil, *Phys. Rev. Lett.* 122, 014803 (2019).
18. A. McIlvenny et al., Selective Ion Acceleration by Intense Radiation Pressure, *Phys. Rev. Lett.* 127, 194801 (2021)
19. N.P. Dover et al., Enhanced ion acceleration from transparency-driven foils demonstrated at two ultraintense laser facilities, *Light: Science & Applications* 12, 71 (2023).
20. L Nalbaru et al., Conical Coil Focusing of Laser-Plasma Accelerated Proton Beams for Applications, *submitted for publication*
21. F. Kroll, et al. (2022). Tumour irradiation in mice with a laser-accelerated proton beam. *Nature Physics*, 18, 316-322.
22. F.E. Brack et al. (2021). Review of radiobiology experiments with ultra-high dose rate protons. *Frontiers in Oncology*, 11, 652923.
23. J.T. Morrison, et al. (2021). Radiobiology experiments with ultra-high dose rate protons. *Scientific Reports*, 8, 14856.
24. J. Bin et al. (2019). Fast dose fractionation using ultra-short laser-accelerated proton pulses for prostate cancer cells. *Scientific Reports*, 9, 14156.
25. K. Zeil et al. (2012). Dose-controlled irradiation of cancer cells with laser-accelerated proton beams. *Applied Physics Letters*, 100(22), 224102.
26. S.D. Kraft et al. (2009). Radiobiological effects of laser-accelerated proton beams on human lung cancer cells (A549). *Physics in Medicine & Biology*, 54(13), N167-N174.

Scanned with OKEN Scanner

VISUMAX® Femtosecond Laser

ZEISS

Scanned with OKEN Scanner

Rolul laserului în urologia modernă: de la inovație tehnologică la standard terapeutic

ROXANA ANDRA COMAN
Clinica EndoPlus, Cluj-Napoca

CĂTĂLIN MUREȘAN
Clinica EndoPlus, Cluj-Napoca

IOAN COMAN
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Haţieganu", Cluj-Napoca, Clinica EndoPlus, Cluj-Napoca

Introducere

Urologia modernă a cunoscut o evoluție accelerată odată cu integrarea tehnologiilor minim invazive, dintre care și utilizarea laserului. Laserele ocupă în prezent un loc important în arsenalul terapeutic al urologului, datorită versatilității și eficienței lor. Acestea pot fi utilizate în tratamentul unei game largi de afecțiuni, incluzând litiaza aparatului urinar, hiperplazia benignă de prostată (HBP), tumorile uroteliale (ale tractului urinar superior și ale vezicii urinare), stricturile uretrale și ureterale, precum și obstrucția joncțiunii pieloureterale. Au fost dezvoltate numeroase tipuri de lasere, fiecare având caracteristici proprii. Efectul biologic al unui laser depinde de lungimea de undă, de nivelul de energie utilizat, de absorbția tisulară și de timpul de expunere; în consecință, riscurile asociate variază în funcție de acești parametri. Prin urmare, introducerea laserului în practica urologică a permis optimizarea tratamentului multor patologii, reducând morbiditatea asociată intervențiilor clasice și îmbunătățind semnificativ calitatea vieții pacienților. Datorită preciziei crescute și controlului superior al energiei, laserul a devenit un instrument indispensabil în numeroase proceduri urologice [1].

LASER este acronimul pentru *„Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation"* (Amplificarea luminii prin emisie stimulată de radiație). Un laser este constituit din lumină modificată, formată din fotoni cu aceeași lungime de undă sau culoare (monocromaticitate) și aceeași direcție de propagare. Producerea radiației laser se bazează pe principiul emisiei stimulate într-o cavitate optică alcătuită din două oglinzi, care conține un mediu de amplificare (gaz, lichid sau solid), excitat de o sursă de pompare (arc electric, lămpi cu xenon sau diode). Există numeroase configurații ale laserelor și, implicit, proprietăți variate ale fasciculului, adaptate diferitelor aplicații medicale și non-medicale. Emisia laser poate fi continuă sau pulsată. În cazul emisiei continue, radiația laser este caracterizată printr-o putere medie constantă. Emisia pulsată furnizează impulsuri de radiație laser separate în timp de intervale fără emisie. Fiecare impuls este caracterizat prin energia sa (J), durata (s) și, implicit, puterea instantanee (W), valoarea maximă corespunzând puterii de vârf. Proprietățile fasciculului – puterea de vârf, durata impulsului, energia și frecvența – influențează fenomenele fizice implicate în interacțiunea dintre laser și materie [2].

În urologie, cele mai utilizate tipuri de laser sunt:

- **Laserul Holmium:YAG (Ho:YAG)** – cu lungime de undă de 2.100 nm, având o absorbție ridicată în apă, ceea ce îl face extrem de eficient și sigur pentru fragmentarea calculilor urinari și rezecția tisulară.
- **Laserul Thulium:YAG (Tm:YAG)** – cu lungime de undă de aproximativ 2.000 nm, caracterizat printr-o penetrare tisulară superficială și hemostază excelentă, utilizat în special în chirurgia prostatei.
- **Laserul KTP (GreenLight)** – utilizat predominant pentru vaporizarea prostatei, datorită absorbției selective în hemoglobină.

Aplicații clinice ale laserului în urologie

1. Litiaza aparatului urinar

Litotriția laser reprezintă standardul de aur în tratamentul endoscopic al litiazei renale și ureterale. Utilizarea laserului Holmium permite fragmentarea eficientă a calculilor de orice compoziție chimică (**Figura 1**), cu un risc minim de lezare a țesuturilor învecinate. Tehnici precum „dusting" sau „fragmentation" permit adaptarea strategiei terapeutice în funcție

Scanned with OKEN Scanner

de dimensiunea și localizarea calculului. Profitând de modularea impulsului, au fost introduse tehnologii noi, precum efectul Moses, *Virtual Basket* și *Vapor Tunnel*. Aceste tehnologii par să îmbunătățească eficiența litotriției prin reducerea retropulsiei și creșterea ratei de ablație a calculilor. Litotriția laser de mare putere a început să fie utilizată în practica clinică de rutină în anumite centre. Combinația dintre niveluri similare de eficacitate și siguranță comparativ cu litotriția laser de putere mică și reducerea semnificativă a timpului operator ar putea explica această tendință. Laserul cu fibră de thulium reprezintă un tip inovator de dispozitiv de emisie laser, care oferă numeroase avantaje față de generațiile anterioare. Mecanismul diferit de generare a impulsului laser deschide noi posibilități în litotriția laser și, posibil, în viitor, laserul cu fibră de thulium ar putea înlocui Ho:YAG ca standard de aur în litotriția laser. Îmbunătățirea continuă a laserelor disponibile contribuie la creșterea eficacității și siguranței litotriției endoscopice [3,4].

Figura 1. Ureteroscopie flexibilă cu litotriție laser Holmium - colecția Clinicii EndoPlus

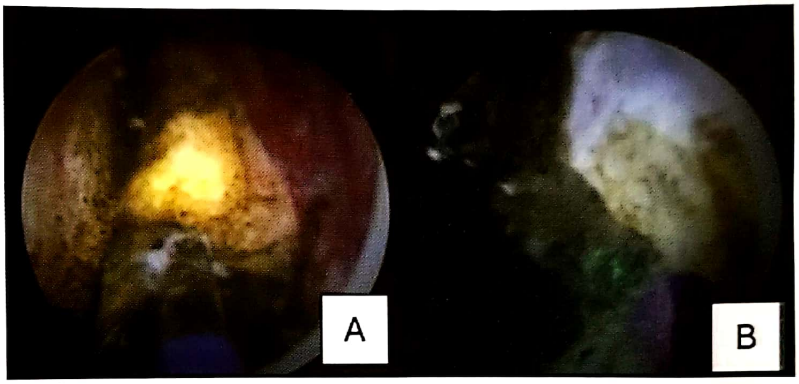


Figura 2. A. Vaporizarea lobului prostatic median. B. Vaporizarea laterală a lobului prostatic stâng - colecția Clinicii EndoPlus

Figura 3. Rezecția laser Thulium în bloc a unei formațiuni tumorale vezicale de 1,5 cm - colecția Clinicii EndoPlus

2. Hiperplazia benignă de prostată

Chirurgia laser a prostatei a devenit o alternativă viabilă și eficientă la rezecția transuretrală clasică (TURP). Laserul holmium:itrio-aluminiu-garnet (YAG), unul dintre cele mai importante lasere din domeniul urologiei, a fost recent îmbunătățit prin tehnologia de modulare a pulsului (tehnologia Moses™). Noua tehnologie thulium:YAG permite atât modul pulsatoriu, cât și modul cu undă continuă. Laserul cu fibră de thulium este unul dintre cele mai noi lasere apărute și s-a demonstrat că oferă rezultate eficiente și sigure. Laserele GreenLight™ sunt utilizate în principal în procedurile de fotovaporizare și au fost, de asemenea, studiate extensiv, deși mai puțin în ultimii ani.

În ceea ce privește experiența noastră, am asociat avantajele și am încercat să eliminăm dezavantajele acestor tehnici și am dezvoltat o metodă nouă care integrează vaporizarea laser Thulium (**Figura 2**), TURP bipolar și plasmavaporizarea bipolară pentru tratamentul endoscopic al prostatei. Am denumit tehnica noastră TLP. Am realizat o analiză retrospectivă a unei baze de date menținute prospectiv a pacienților care au fost supuși tehnicii chirurgicale TLP între martie 2018 și decembrie 2021. Un total de 220 de pacienți au fost incluși în acest studiu. Vârsta medie la momentul intervenției chirurgicale a fost de 66,74 ani (SD 8,21). Dimensiunea medie a prostatei a fost de 80 ml (IQR 70 - 110). Timpul operator mediu a fost de 45 minute (IQR 35 - 55), iar durata spitalizării a fost de 2 zile (IQR 1 - 2). Pacienții au fost externați cu cateterul uretro-vezical in situ și acesta a fost suprimat la aproximativ 7 zile după operație, când rezultatul histopatologic a fost discutat cu pacientul. Postoperator, IPSS, QoL, Qmax și RPM au prezentat o ameliorare semnificativă începând cu 3 luni și au continuat pe parcursul vizitelor de monitorizare postoperatorie (6-12-24-36-48-60 luni). Un pacient (0,45%) a dezvoltat strictură de uretră, în timp ce doi pacienți

Scanned with OKEN Scanner

(0,91%) au prezentat scleroză de col vezical. În seria noastră, niciun pacient nu a prezentat incontinență urinară persistentă. Doi pacienți (0,91%) au fost supuși unei reintervenții la 5 ani din cauza recidivei HBP. Ambii au fost tratați cu succes prin tehnica TLP. În concluzie, raportăm că tratamentul chirurgical multimodal pentru HBP constând în asocierea vaporizării laser Thulium, TURP bipolar și plasmavaporizarea bipolară (TLP) este un tratament eficient și de durată pentru pacienții cu HBP, cu o rată scăzută de complicații la 5 ani de monitorizare [5]. Comparând TLP vs. TURP, rezultatele arată că ambele proceduri sunt la fel de eficiente în tratarea HBP simptomatice în ceea ce privește IPSS, QoL și RPM la o urmărire de 24 de luni. TLP a oferit unele avantaje față de TURP bipolar în ceea ce privește reducerea pierderii de hemoglobină și de sodiu, Qmax mai mare la 24 de luni și rata mai scăzută a complicațiilor [6].

Tehnicile laser oferă rezultate funcționale excelente, cu pierderi minime de sânge și durată scurtă de spitalizare. Aceste tehnici sunt deosebit de avantajoase la pacienții cu risc hemoragic crescut sau sub tratament anticoagulant.

3. Patologia uretrală și vezicală

Laserul este utilizat în tratamentul stricturilor uretrale, prin incizii precise și controlate, reducând riscul de recidivă. De asemenea, în tumorile uroteliale superficiale ale vezicii urinare (**Figura 3**), laserul permite rezecții selective, cu conservarea țesutului sănătos și hemostază eficientă [7].

4. Alte aplicații

Utilizarea laserului se extinde și la tratamentul condiloamelor genitale, al anumitor leziuni peniene [8]. Abordul prin endopielotomie retrogradă cu laser în tratamentul sindromului de joncțiune pielo-ureterală este eficient și sigur. Cu toate acestea, această metodă rămâne în continuare o opțiune de linia a doua. Studii suplimentare, în special studii comparative care să includă și laserele Thulium, ar putea contribui la definirea celei mai adecvate surse laser pentru endopielotomie [9].

Avantajele tehnologiei laser

Principalele beneficii ale utilizării laserului în urologie includ: precizie chirurgicală superioară; control excelent al hemostazei; reducerea traumatismului tisular; durere postoperatorie minimă; recuperare rapidă și reluarea precoce a activităților zilnice; reducerea duratei de spitalizare și a costurilor indirecte.

Limitări și provocări

În ciuda avantajelor evidente, utilizarea laserului presupune costuri inițiale ridicate pentru echipamente și consumabile, precum și necesitatea unei curbe de învățare pentru personalul medical. De asemenea, accesul limitat la tehnologie în anumite centre medicale poate constitui o barieră în implementarea pe scară largă.

Perspective de viitor

Dezvoltarea continuă a tehnologiei laser, miniaturizarea fibrelor optice și integrarea inteligenței artificiale în ghidarea procedurilor vor contribui la extinderea indicațiilor și la creșterea siguranței intervențiilor urologice. Se anticipează că laserul va rămâne un pilon central al urologiei moderne, cu aplicații din ce în ce mai variate [2].

Concluzii

Utilizarea laserului în urologie reprezintă un progres major în direcția medicinei minim invazive, oferind soluții eficiente, sigure și adaptate nevoilor pacientului. Prin precizia, versatilitatea și rezultatele clinice superioare, tehnologia laser s-a impus ca standard terapeutic în numeroase afecțiuni urologice și continuă să redefinească practica urologică modernă.

BIBLIOGRAFIE:

1. Doizi S, Panthier F, Traxer O, Abid N, Almeras C. Lasers and safety in urology. *Fr J Urol*. 2025 Nov;35(10):102964. doi: 10.1016/j.fjurol.2025.102964. PMID: 41276327.
2. Panthier F, Berthe L, Traxer O, Abid N, Almeras C, Doizi S. Laser: Definition and technology. *Fr J Urol*. 2025 Nov;35(10):102966. doi: 10.1016/j.fjurol.2025.102966. PMID: 41276331.
3. Kallidonis P, Vagionis A. The future of laser technology in kidney stones. *Curr Opin Urol*. 2022 Jul 1;32(4):411-414. doi: 10.1097/MOU.0000000000001006. PMID: 35749787.
4. Uleri A, Farré A, Izquierdo P, Angerri O, Kanashiro A, Balaña J, Gauhar V, Castellani D, Sanchez-Martin F, Monga M, Serrano A, Gupta M, Baboudjian M, Gallioli A, Breda A, Emiliani E. Thulium Fiber Laser Versus Holmium:Yttrium Aluminum Garnet for Lithotripsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2024 Jun;85(6):529-540. doi: 10.1016/j.eururo.2024.01.011. Epub 2024 Jan 29. PMID: 38290963.
5. Coman RA, Leucuta DC, Coman RT, Lapusan C, Stanca DV, Coman I, Al Hajjar N. Long-term results of multimodal treatment of the prostate using the Thulium Laser. *Med Pharm Rep*. 2024 Jul;97(3):338-346. doi: 10.15386/mpr-2760. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39234455; PMCID: PMC11370861.
6. Coman RA, Coman RT, Popescu RI, Leucuta DC, Couți R, Coman I, Al Hajjar N. Multimodal Approach Combining Thulium Laser Vaporization, Bipolar Transurethral Resection of the Prostate, and Bipolar Plasma Vaporization versus Bipolar Transurethral Resection of the Prostate: A Matched-Pair Analysis. *J Clin Med*. 2024 Aug 17;13(16):4863. doi: 10.3390/jcm13164863. PMID: 39201005; PMCID: PMC11355674.
7. Gao W. Current laser application in En bloc resection of bladder tumor- a narrative literature review. *World J Surg Oncol*. 2025 Apr 26;23(1):165. doi: 10.1186/s12957-025-03815-0. PMID: 40287765; PMCID: PMC12034164.
8. Aynaud O, Huynh B, Bergeron C. High-grade and low-grade HPV-induced urethral lesions treated by CO2 laser under colposcopy. *Sex Transm Infect*. 2023 Jun;99(4):279-282. doi: 10.1136/sextrans-2022-055503. Epub 2023 Mar 29. PMID: 36990695.
9. Corrales M, Moretto S, Almeras C, Abid N, Doizi S, Traxer O, Panthier F. Laser applications in endourology: Endopyelotomy. *Fr J Urol*. 2025 Nov;35(10):102963. doi: 10.1016/j.fjurol.2025.102963. PMID: 41276332.

Scanned with OKEN Scanner

IMMUNITY GOLD®

THS ORGANIC | Remedia

100% Natural pentru Întărirea Sistemului Imunitar

Immunity Gold® este un supliment alimentar. Ingredientele sale sunt selectate pentru a sprijini bunăstarea generală.

Este important de menționat că suplimentele alimentare nu înlocuiesc o dietă variată și echilibrată sau un stil de viață sănătos.

Beneficii cheie ale Immunity Gold®:

- Proprietăți antiinflamatorii și antibacteriene care sprijină sistemul imunitar.
- Combinația de turmeric și miere combate radicalii liberi și semnele îmbătrânirii premature.
- Protejează creierul și reduce riscul de boli mentale.
- Ajută la detoxifierea organismului și protejează sănătatea inimii.
- Facilitează digestia și ameliorează simptomele de răceală, gripă și alte boli respiratorii.
- Proprietăți antifungice și antioxidante.

Utilizare

Pachetul Immunity Gold® conține 30 de pungi mici, fiecare având 10g.

Immunity Gold® trebuie consumat în cel mult doza recomandată.

Puteți consuma produsul direct, adăuga în ceai, întindeți pe pâine sau amestecați cu cereale sau iaurt.

IMPORTANT:
Nu depășiți doza recomandată de 1-2 porții (20g) pe zi.

PARABEN FREE · ALCOHOL FREE 0% ALCOHOL FREE · 100% NATURAL INGREDIENTS · SULFATE FREE

Distribuție și Marketing

Remedia Distribution & Logistics

B-dul Metalurgiei nr 78, Sector 4,
041836 București
Tel/Fax: +40 21 321 1640
www.remediadl.ro

Scanned with OKEN Scanner

Terapia laser în oftalmologie: evoluție, inovație și perspective viitoare

HORIA TUDOR STANCA
Prof. Univ. Dr. Abilitat Dr. hc. U.M.F. „Carol Davila" București

ANTONIA ELENA RANETTI
Asist. Univ. Drd U.M.F. „Carol Davila" București

Introducere

Noțiunea de LASER își are originea în acronimul Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation, ce reflectă mecanismul fizic de funcționare al acestei tehnologii [1]. Conceptul a fost introdus inițial de către Einstein în 1917 [1], [2].

Lumina laser prezintă o serie de proprietăți fizice care stau la baza utilizării sale în terapia oftalmologică, permițând livrarea precisă și controlată a energiei către un țesut țintă. Datorită capacității ochiului de a transmite lumina și de a o converti în semnale neuronale, laserul este deosebit de bine adaptat pentru aplicațiile terapeutice la acest nivel [3], [4]. Eficacitatea oricărui sistem de fotocoagulare depinde atât de capacitatea luminii de a traversa mediile oculare, cât și de gradul în care aceasta este absorbită de pigmentul specific al țesutului asupra căruia se acționează. Lungimea de undă reprezintă un parametru esențial în utilizarea laserului în oftalmologie, alegerea valorii optime fiind determinată de spectrul de absorbție al țesutului țintă [5].

Absorbția luminii laser are loc predominant la nivelul structurilor oculare care conțin melanină, xantofilă sau hemoglobină, aceste cromofore jucând un rol central în conversia energiei luminoase în efecte tisulare terapeutice [6]. Lumina albastră este absorbită intens de xantofilă și prezintă dispersie crescută, fiind inadecvată pentru fotocoagularea maculară. Lungimile de undă verzi sunt eficient absorbite de melanină și hemoglobină, în timp ce radiația roșie este absorbită predominant de melanină, penetrează mai profund și traversează mai bine mediile opace, dar este mai puțin eficientă în prezența hemoragiei.

Radiația laser exercită asupra țesutului uman efecte termice, mecanice și biologice [3]. Efectul termic se manifestă prin fotocoagulare și/sau fotovaporizare, cel mecanic prin fotodisrupție, iar efectul biologic prin procese fotochimice de tip fotoiradiere și/sau fotovaporizare [3].

Oftalmologia a fost prima specialitate medicală în care a fost aplicată tehnologia laser în urmă cu mai mult de 60 de ani [1], [7]. În 1960, Theodore Maiman a realizat primul laser funcțional, cu o lungime de undă de aproximativ 694 nm, care emitea lumină roșie utilizând un mediu activ din rubin [8].

În ceea ce privește chirurgia refractivă laser asupra corneei, primii care au identificat fotoablația și au considerat utilizarea laserului excimer în scopuri medicale au fost Taboda [9], iar Trokel și colaboratorii au avut prima publicație despre keratectomia fotorefractivă (PRK) în 1983 [10].

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

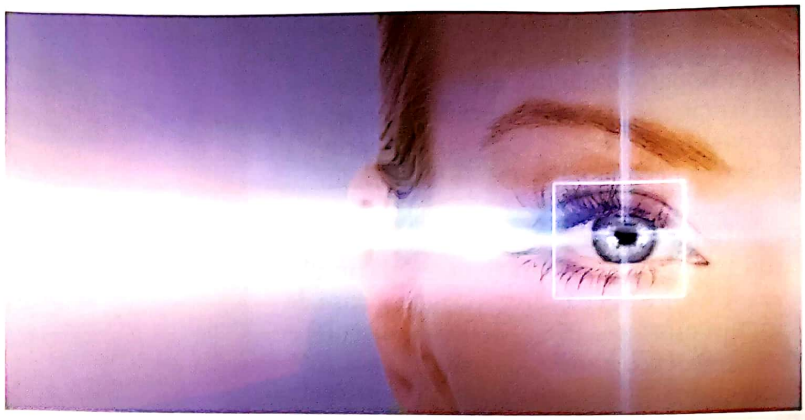
Chirurgia refractivă laser a corneei

Chirurgia refractivă corneană se adresează corecției viciilor de refracție de tip miopie, hipermetropie și astigmatism prin proceduri invazive.

Evaluarea preoperatorie cuprinde următoarele: testarea acuității vizuale fără corecție și cea optim corectată, refracția manifestă și sub cicloplegie, refracția de începețoșare, dominanța oculară, alinierea oculară, pahimetria, keratometria, examinarea biomicroscopică a polului anterior și a polului posterior cu midriază farmacologică, evaluarea suprafeței oculare, determinarea dimensiunilor pupilei în toate condițiile de luminozitate, topografia/ tomografia corneană computerizată și aberometria [11], [12], [13]. Se elaborează planul terapeutic chirurgical și se obține consimțământul informat de la pacient. Există multiple contraindicații atât sistemice, cât și oculare, care trebuie să fie excluse în timpul evaluării preoperatorii. Riscul de ectazie corneană este una dintre complicațiile cele mai de temut în chirurgia keratorefractivă.

PRK presupune ablația cu laser excimer la nivelul stratului Bowman și al stromei anterioare, după îndepărtarea epiteliului cornean. În practica actuală, este realizată cel mai frecvent prin tehnica transepitelială (TransPRK), care permite îndepărtarea epiteliului și ablația stromală într-o singură etapă [14]. Această metodă permite corecția viciilor de refracție cu componente sferice și cilindrice [15]. Sistemele laser comerciale actuale integrează tehnologia de urmărire oculară, care permite centrarea precisă a ablației pe pupilă, chiar și în condițiile unor mișcări oculare de mică amplitudine.

LASIK („Laser-Assisted In Situ Keratomileusis") își are originea în tehnica clasică de keratomileusis, care presupunea îndepărtarea unei lentile corneene anterioare, remodelarea acesteia și repoziționarea sa. Evoluția progresivă a procedurii a dus la tratarea stromei „in situ", cu păstrarea unui volet cornean, eliminarea suturilor și creșterea predictibilității intervenției. Introducerea laserului excimer a reprezentat momentul decisiv în dezvoltarea LASIK modern, permițând ablația stromală precisă și controlată. În femto-LASIK voletul



cornean este creat cu ajutorul laserului cu femtosecunde, asigurând o separare lamelară precisă și reproductibilă la nivelul stromei anterioare. Voletul, format din epiteliu, stratul Bowman și stroma anterioară, este ridicat, iar la nivelul patului stromal expus se realizează ablația refractivă cu laser excimer. La finalul procedurii, voletul este repoziționat, acesta aderă spontan la stroma corneană restantă, fără necesitatea suturilor. Femto-LASIK reprezintă în prezent tehnica de referință în chirurgia refractivă corneană, datorită preciziei crescute în realizarea voletului și a profilului de siguranță superior. Tehnica femto–LASIK poate fi utilizată în corecția tuturor viciilor de refracție. Comparativ cu celelalte tehnici de chirurgie refractivă laser, femto–LASIK permite cele mai largi limite de ablație [16].

Extragerea refractivă a unei lentile corneene (KLEx) elimină necesitatea microkeratomului și a laserului excimer. Prin femtolaser sunt delimitate două planuri intrastromale ce definesc lentila tisulară, aceasta fiind ulterior separată și extrasă. Extragerea se poate realiza fie printr-un volet cornean larg (FLEx), fie printr-o incizie corneană de mici dimensiuni, în tehnica SMILE. Procedura KLEx SMILE nu implică realizarea unui volet cornean, reducând complicațiile asociate acestuia, însă ridică aspecte legate de predictibilitatea decupării lentilei și de uniformitatea refractivă a corneei restante [17].

Terapia laser în afecțiunile retinei

Fotocoagularea laser are multiple indicații în oftalmologie, cele mai frecvente fiind: retinopatia diabetică, ocluziile venoase retiniene, neovascularizația coroidiană și

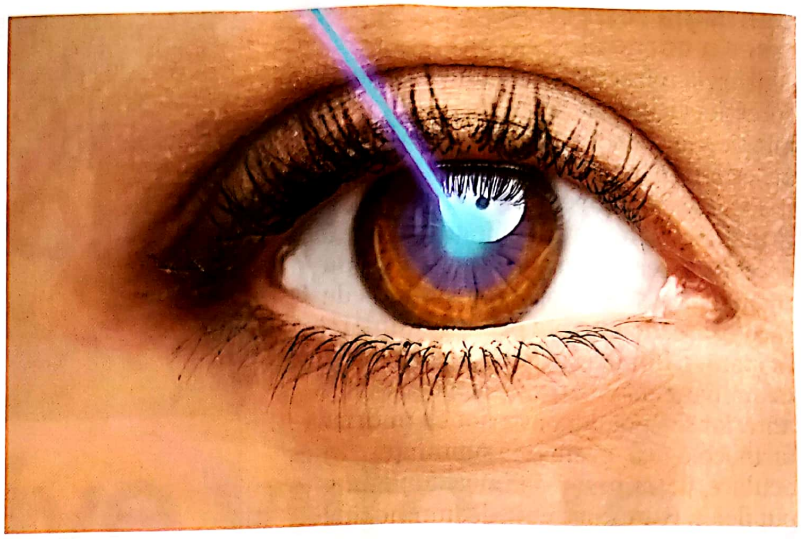
în retinopexia rupturilor retiniene cu risc de dezlipire de retină.

Retinopatia diabetică reprezintă cea mai frecventă și veche indicație pentru fotocoagularea laser [18]. În retinopatia diabetică proliferativă, țesutul ischemic eliberează factori proangiogenici și proinflamatori, cel mai important fiind factorul de creștere endotelial vascular (VEGF), care duce la apariția de noi vase de sânge și creșterea permeabilității vasculare retiniene, care ulterior determină apariția unor complicații majore punând în pericol vederea pacientului. Distrucția retinei periferice cu laserul duce la stabilizarea metabolică a acestui țesut, prin prevenția hemoragiilor vitreene, glaucomului neovascular și a dezlipirii tracționale de retină datorate neovascularizației. Fotocoagularea laser în zona centrală a retinei poate fi aplicată focal, la nivelul microanevrismelor cu scurgeri active, sau în grilă, în zonele de permeabilitate retiniană difuză, aceste tehnici demonstrând eficiență în reducerea edemului macular și în încetinirea deteriorării funcției vizuale [19]. Fotocoagularea se realizează cu laseri în emisie continuă, precum argonul verde sau Nd:YAG dublat în frecvență, iar mai recent au fost introduși în practica curentă laserii galbeni, cu lungimi de undă de 561 nm și 577 nm.

În ocluziile venoase retiniene, indicația fotocoagulării laser este condiționată de prezența ischemiei și a neovascularizației. În ocluzia de venă centrală a retinei panfotocoagularea retiniană este indicată în prezența neovascularizației, pentru prevenția complicațiilor [20].

Tratamentul profilactic al rupturilor retiniene rămâne un subiect controversat, indicațiile variind în funcție de literatura de specialitate. Există însă un consens larg privind necesitatea tratamentului rupturilor simptomatice în potcoavă, prin delimitarea acestora cu 3 rânduri de spoturi laser continue [21].

Neovascularizația coroidiană este o complicație frecventă a mai multor afecțiuni oculare, cel mai adesea asociată degenerescenței maculare legate de vârstă, forma neovasculară fiind responsabilă de majoritatea cazurilor de pierdere severă a vederii. Fotocoagularea laser are indicație limitată în prezent, fiind acceptată în principal pentru neovascularizația



coroidiană extrafoveolară bine delimitată, unde poate reduce pierderea acuității vizuale [22].

Termoterapia transpupilară (TTT) utilizează laser infraroșu pentru a induce o creștere controlată a temperaturii la nivel coroidian, permițând tratamentul membranelor neovasculare coroidiene din afara regiunii foveale [23], precum și tratamentul conservator al anumitor tumori intraoculare [24], cu rezultate excelente.

În patologia retiniană pot fi menționate două tehnici ce utilizează laserul fotodisruptor Nd:YAG. Embolizarea transluminală cu laser YAG constă în liza intravasculară a embolului prin focalizarea precisă a fasciculului laser la nivelul vasului ocluzat, fiind indicată în special în ocluziile de ram arterial temporal, în condițiile vizualizării embolului la nivel papilar [25]. Hialoidotomia laser YAG presupune realizarea unor incizii declive în hialoida posterioară pentru drenajul hemoragiilor retrohialoidiene premaculare, reprezentând o alternativă la vitrectomia posterioară [26].

Laserul fotocoagulator cu model de scanare (Pattern Scan), introdus recent în practica clinică, utilizează pulsații de 532 nm pentru aplicarea rapidă a unor tipare prestabilite de spoturi, reducând durata tratamentului [27]. Laserii micropulsați permit obținerea unui efect terapeutic fără apariția unor leziuni vizibile, prin livrarea fracționată a energiei și stimularea non-distructivă a epiteliului pigmentar retinian [28]. Laserul

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

Întreabă-ți medicul despre riscul cardiovascular chiar dacă nu ai simptome vizibile!

Luat zilnic, Acecardin 75 mg are grijă de inima ta:

- Previne formarea cheagurilor de sânge
- Fluidizează circulația
- Reduce riscul cardiovascular

Acecardin 75 mg. Doze și mod de administrare: Administrare orală. 1-2 comprimate de 75 mg pe zi în timpul sau după masă. Comprimatele trebuie înghițite întregi cu apă. Contraindicații. Acecardin nu trebuie utilizat: în caz de hipersensibilitate la substanța activă - acid acetilsalicilic, la alți salicilați sau la oricare dintre excipienți, la pacienții cu: diateză hemoragică, ulcer gastric și/sau duodenal activ, insuficiență renală, hepatică și cardiacă severe, în ultimul trimestru de sarcină, la copii cu vârsta de până la 12 ani. Sarcina și alăptarea. În primele 6 luni de sarcină, medicamentul trebuie administrat numai dacă este absolut necesar. Acidul acetilsalicilic este contraindicat în ultimul trimestru de sarcină. Dacă se iau regulat doze mari de acid acetilsalicilic, alăptarea trebuie întreruptă din timp. Acest medicament conține acid acetilsalicilic și se poate elibera fără prescripție medicală.
Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări nepălăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului. Medicamentele expirate și/sau neutilizate se consideră deșeuri periculoase.Viza de publicitate nr.: 7373/8.07.2025

galben micropulsat s-a dovedit eficient în afecțiuni maculare precum corioretinopatia seroasă centrală [29].

Utilizarea laserelor în glaucom

Laserul ocupă un rol central în managementul glaucomului, fiind utilizat ca alternativă sau adjuvant la tratamentul medicamentos și chirurgical, cu scopul principal de reducere a presiunii intraoculare. Intervențiile laser acționează fie cu scopul de a facilita drenajul umorii apoase, fie prin reducerea producției acesteia, având avantajul unui caracter minim invaziv și al unui profil de siguranță favorabil.

În glaucomul cu unghi deschis, trabeculoplastia laser poate fi utilizată de primă intenție. Pe lângă trabeculoplastia cu laser cu argon și trabeculoplastia laser selectivă, în ultimii ani a fost introdusă trabeculoplastia laser cu micropulsuri (MLT). MLT permite stimularea trabeculului cu afectare tisulară minimă, reducând riscul inflamator și oferind posibilitatea repetării procedurii [30].

În glaucomul cu unghi închis, iridotomia laser periferică este metoda terapeutică optimă a blocului pupilar, aceasta presupune crearea unei comunicări între camera anterioară și cea posterioară prin perforarea periferică a irisului [31]. Iridoplastia laser periferică poate fi utilizată la pacienți cu bloc pupilar, unghi îngust persistent după iridotomie sau la cei cu sindrom de iris în platou, și constă aplicarea de spoturi laser periferice pe iris, determinând contracție stromală și lărgirea consecutivă a unghiului camerular [32].

Ciclofotocoagularea laser este o procedură ciclodestructivă indicată în glaucomul refractar, care constă în aplicarea transsclerală/ endoscopică de spoturi laser la nivelul corpului ciliar, cu scopul reducerii producției de umoare apoasă și al scăderii presiunii intraoculare. Varianta micropulsată a acestei tehnici utilizează livrarea fracționată a energiei laser fără inducerea leziunilor termice extensive, permițând aplicarea spoturilor cu afectare tisulară minimă și un profil de siguranță superior față de tehnicile convenționale [33]. Această abordare reduce semnificativ riscul de complicații severe asociate tehnicii clasice în emisie continuă și prezintă avantajul că poate fi utilizată inclusiv în stadii mai precoce de glaucom, putând fi repetată cu rezultate favorabile [34].

Tehnologia laser ca instrument diagnostic în oftalmologie

Tomografia în coerență optică (OCT) este o metodă imagistică non-invazivă care utilizează lumină laser în infraroșu pentru obținerea de imagini de înaltă rezoluție ale retinei. Evoluția tehnologică de la OCT Time Domain la Spectral Domain și Swept Source a îmbunătățit semnificativ rezoluția, viteza de achiziție și calitatea imaginilor, făcând OCT metoda de referință în diagnosticul și monitorizarea afecțiunilor retiniene, îndeosebi a celor maculare.

Oftalmoscopia prin scanare laser (SLO) este o tehnică imagistică retiniană care utilizează un fascicul laser pentru scanarea fundului de ochi, generând imagini de înaltă calitate ale polului posterior. Imaginile SLO oferă contrast crescut și zgomot de fond redus comparativ cu fotografia clasică (cu lumină albă) a fundului de ochi, permițând evidențierea detaliilor structurale retiniene și o delimitare precisă a leziunilor. Tehnologia este integrată în platforme multimodale moderne, precum Mirante (Nidek) sau Spectralis (Heidelberg), fiind utilizată frecvent pentru documentarea clinică și corelarea imagistică cu OCT.

Perspective viitoare

Fotobiomodularea (PBM) este o terapie non-invazivă care utilizează lumină de intensitate joasă, în spectrul vizibil și infraroșu apropiat (500-1000 nm), pentru a modula funcția celulară fără a produce leziuni tisulare [35]. PBM se adresează degenerescenței maculare legată de vârstă de tip uscat, în stadiile incipiente și intermediare, unde opțiunile terapeutice sunt limitate. Studiile clinice au demonstrat îmbunătățiri ale acuității vizuale, stabilizarea sau reducerea volumului drusenului și o încetinire a progresiei către atrofie geografică, fără apariția unor efecte adverse semnificative. Efectele terapeutice ale PBM par a fi mediate prin modularea funcției mitocondriale și prin reducerea stresului oxidativ și inflamator la nivelul epiteliului pigmentar retinian, mecanisme incriminate în apariția și progresia bolii [35].

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE:

1 A. Gowda, J. P. M. Wood, G. Chidlow, and R. J. Casson, "Laser-induced histopathological changes to the retina: A review," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 71, no. 1, pp. 53–60, Jan. 2026, doi: 10.1016/j.survophthal.2025.08.002.

2 A. Einstein, "On the quantum mechanics of radiation," *Phys. Z.*, vol. 18, p. 121.128, 1917.

3 M. S. Blumenkranz, "The Evolution of Laser Therapy in Ophthalmology: A Perspective on the Interactions Between Photons, Patients, Physicians, and Physicists: The LXX Edward Jackson Memorial Lecture," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 158, no. 1, pp. 12-25.e1, Jul. 2014, doi: 10.1016/j.ajo.2014.03.013.

4 H. T. Stanca and M. Munteanu, *Actualități și principii de tratament în fotocoagularea retiniană*. Timișoara: Eurostampa, 2015.

5 K. Noyori, S. Kōichi, and L. T. Stephen, *Ophthalmic Laser Therapy*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1992.

6 A. Zhang, D. Kumar, and K. Tripathy, "Laser Principles in Ophthalmology." StatPearls, Treasure Island (FI), 2025.

7 J. Li, Y. Mantas Paulus, and Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospitalof Nanjing Medical University, Nanjing, China, "Advances in Retinal Laser Therapy: Li J et al. Advances Retina Laser," *Int. J. Ophthalmic Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 259–264, 2018, doi: 10.17554/j.issn.2409-5680.2018.04.70.

8 T. H. Maiman, "Stimulated Optical Radiation in Ruby," *Nature*, vol. 187, no. 4736, pp. 493–494, Aug. 1960, doi: 10.1038/187493a0.

9 J. Taboada, G. W. Mikesell, and R. D. Reed, "Response of the Corneal Epithelium to Krf Excimer Laser Pulses:," *Health Phys.*, vol. 40, no. 5, pp. 677–683, May 1981, doi: 10.1097/00004032-198105000-00006.

10 S. L. Trokel, R. Srinivasan, and B. Braren, "Excimer Laser Surgery of the Cornea," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 96, no. 6, pp. 710–715, Dec. 1983, doi: 10.1016/S0002-9394(14)71911-7.

11 F. Visalli, C. Gagliano, F. D'Esposito, M. Musa, D. Tognetto, and M. Zeppieri, "Predicting Success: The Crucial Role of Preoperative Data in Refractive Surgery Outcomes," *Ann. Ital. Chir.*, vol. 96, no. 1, pp. 19–28, Jan. 2025, doi: 10.62713/aic.3778.

12 D. F. Goldberg, "Preoperative Evaluation of Patients Before Cataract and Refractive Surgery," *Int. Ophthalmol. Clin.*, vol. 51, no. 2, pp. 97–107, 2011, doi: 10.1097/IIO.0b013e31820f1f76.

13 M. Ang, D. Gatinel, D. Z. Reinstein, E. Mertens, J. L. Alió Del Barrio, and J. L. Alió, "Refractive surgery beyond 2020," *Eye*, vol. 35, no. 2, pp. 362–382, Feb. 2021, doi: 10.1038/s41433-020-1096-5.

14 C. Way, M. G. Elghobaier, and M. A. Nanavaty, "Transepithelial Photorefractive Keratectomy–Review," *Vision*, vol. 8, no. 1, p. 16, Mar. 2024, doi: 10.3390/vision8010016.

15 M. B. McDonald et al., "Photorefractive keratectomy for low-to-moderate myopia and astigmatism with a small-beam, tracker-directed excimer laser☆" Ophthalmology, vol. 106, no. 8, pp. 1481–1489, Aug. 1999, doi: 10.1016/S0161-6420(99)90440-2.

16 R. Montés-Micó, A. Rodríguez-Galietero, and J. L. Alió, "Femtosecond Laser versus Mechanical Keratome LASIK for Myopia," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 1, pp. 62–68, Jan. 2007, doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.019.

17 S. S. W. Chow, L. L. W. Chow, C. Z. Lee, and T. C. Y. Chan, "Astigmatism Correction Using SMILE," *Asia-Pac. J. Ophthalmol.*, vol. 8, no. 5, pp. 391–396, Sep. 2019, doi: 10.1097/01.APO.0000580140.74826.f5.

18 L. A. Everett and Y. M. Paulus, "Laser Therapy in the Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema," *Curr. Diab. Rep.*, vol. 21, no. 9, p. 35, Sep. 2021, doi: 10.1007/s11892-021-01403-6.

19 M. Nozaki, R. Ando, T. Kimura, F. Kato, and T. Yasukawa, "The Role of Laser Photocoagulation in Treating Diabetic Macular Edema in the Era of Intravitreal Drug Administration: A Descriptive Review," *Medicina* (Mex.), vol. 59, no. 7, p. 1319, Jul. 2023, doi: 10.3390/medicina59071319.

20 S. S. Hayreh, "Photocoagulation for retinal vein occlusion," *Prog. Retin. Eye Res.*, vol. 85, p. 100964, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100964.

21 W. E. Benson, "Prophylactic therapy of retinal breaks," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 22, no. 1, pp. 41–47, Jul. 1977, doi: 10.1016/0039-6257(77)90027-3.

22 "Argon Laser Photocoagulation for Senile Macular Degeneration: Results of a Randomized Clinical Trial," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 100, no. 6, p. 912, Jun. 1982, doi: 10.1001/archopht.1982.01030030920003.

23 R. S. B. Newsom, ["Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 85, no. 2, pp. 173–178, Feb. 2001, doi: 10.1136/bjo.85.2.173.

24 D. H. Abramson and A. C. Schefler, "Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma," *Ophthalmology*, vol. 111, no. 5, pp. 984–991, May 2004, doi: 10.1016/j.ophtha.2003.08.035.

25 H. T. Stanca and F. Baltă, ["Translumînal embolysis with Yag-Nd-laser,]" *Oftalmol. Buchar. Rom.* 1990, vol. 52, no. 2, pp. 77–80, 2008.

26 H. Stanca and et al, "Drenajul laser al hemoragiilor premaculare retrohialoidiene," presented at the Conferinta de Oftalmologie cu participare internationala "Aspecte moderne de diagnostic si tratament in oftalmologie," Timisoara, Apr. 2011.

27 M. Nagpal, S. Marlecha, and K. Nagpal, "Comparison of laser photocoagulation for diabetic retinopathy using 532-nm standard laser versus multispot pattern scan laser," *Retina*, vol. 30, no. 3, pp. 452–458, Mar. 2010, doi: 10.1097/IAE.0b013e3181c70127.

28 C. Kiire, S. Sivaprasad, and V. Chong, "Subthreshold Micropulse Laser Therapy for Retinal Disorders".

29 N. K. Yadav et al., "Subthreshold micropulse yellow laser (577 nm) in chronic central serous chorioretinopathy: safety profile and treatment outcome," *Eye*, vol. 29, no. 2, pp. 258–265, Feb. 2015, doi: 10.1038/eye.2014.315.

30 M. Detry-Morel, F. Muschart, and S. Pourjavan, "Micropulse diode laser (810 nm) versus argon laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma: comparative short-term safety and efficacy profile," *Bull. Soc. Belge Ophtalmol.*, no. 308, pp. 21–28, 2008.

31 "European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 3: Treatment principles and optionsSupported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 3 Treatment principles and options," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 101, no. 6, pp. 130–195, Jun. 2017, doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.003.

32 R. Ritch, C. C. Y. Tham, and D. S. C. Lam, "Argon Laser Peripheral Iridoplasty (ALPI): An Update," *Surv. Ophthalmol.*, vol. 52, no. 3, pp. 279–288, May 2007, doi: 10.1016/j.survophthal.2007.02.006.

33 M. A. Preda, O. L. Karancsi, M. Munteanu, and H. T. Stanca, "Clinical outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma–18 months follow-up," *Lasers Med. Sci.*, vol. 35, no. 7, pp. 1487–1491, Sep. 2020, doi: 10.1007/s10103-019-02934-x.

34 M. Issiaka et al., "Micropulse diode laser therapy in refractory glaucoma," *Adv. Ophthalmol. Pract. Res.*, vol. 3, no. 1, pp. 23–28, Feb. 2023, doi: 10.1016/j.aopr.2022.10.003.

35 D. Boyer et al., "LIGHTSITE III: 13-Month Efficacy and Safety Evaluation of Multiwavelength Photobiomodulation in Nonexudative (Dry) Age-Related Macular Degeneration Using the Lumithera Valeda Light Delivery System," *Retina*, vol. 44, no. 3, pp. 487–497, Mar. 2024, doi: 10.1097/IAE.0000000000003980.

Scanned with OKEN Scanner

Îndulcitorul natural cu cel mai bun gust

Laboratoarele Remedia este, de peste 25 de ani, un nume de notorietate în industria românească a suplimentelor naturale, fiind unul din marii producători autohtoni de vitamine și minerale, pe baza ingredientelor de calitate premium, dar și producătorul exclusiv al Green Sugar, îndulcitorul 100% natural, cu 0 calorii și 0 indice glicemic.

Despre Green Sugar – îndulcitorul cu 0 calorii, 0 indice glicemic!

GREEN SUGAR®, marcă înregistrată la nivelul Uniunii Europene, este un amestec din Stevia Rebaudiana de înaltă puritate (obținut prin tratarea frunzelor de Stevia cu apă fierbinte) și Eritritol (primul poliol natural obținut din porumb, prin fermentație cu drojdia Moniella pollinis – proces patentat).
Se utilizează ca înlocuitor al zahărului, fără a se descompune în produși toxici.

green sugar®
dulce natural

Cel mai bun gust!

Premiul **BEST TASTE** a fost acordat de către World Stevia Organization în cadrul Conferintei Mondiale a Steviei, Lisabona 2022.
Spre deosebire de alți îndulcitori pe bază de Stevia, Green Sugar este singurul de pe piață al cărui gust a fost stabilizat, ceea ce face ca el să nu modifice (cu amăreala specifică Steviei) gustul alimentelor în care este folosit, nici măcar în urma procesului de gătire la temperaturi înalte.
Astfel, puteți continua să îndulciți prăjiturile sau băuturile preferate, fără teama de a compromite gustul original, bucurându-vă astfel de savoarea lor, dar mai ales de lipsa caloriilor.

WSO BEST TASTE AWARD 2022 - Lisbon WORLD STEVIA ORGANIZATION

Nu produce carii!

Green Sugar a primit certificarea internațională **TOOTHFRIENDLY** în urma unor teste riguroase de laborator care au avut loc la Universitatea din Zurich, Elveția.
Acestea au dovedit că Green Sugar nu duce la apariția cariilor.

TOOTHFRIENDLY® Tested

100% natural!

Green Sugar e o alternativă sănătoasă în raport cu alți îndulcitori, deoarece produsul este o combinație de ingrediente naturale: extractul din frunze de Stevia Rebaudiana și eritritolul, un poliol non-caloric obținut prin fermentație biologică.
Această combinație îi conferă atât gradul de dulce similar zahărului, dar cel mai important lucru este că asigură un necesar zilnic de nutrienți antioxidanți și antiinflamatori. Există studii clinice care arată că extractul de Stevia Rebaudiana și eritritolul, în cantitățile prescrise de medic, sunt agenți nutritivi puternic antioxidanți.

Avantaje asupra sănătății!

"Prin efectul antiinflamator și antioxidant puternic, Green Sugar ar putea să însemne un aliment nutrițional excelent pentru extinderea vieții indivizilor care îl consumă zilnic", afirma dl. Dr. Romulus Ioan Scorei, profesor la Universitatea din Craiova, cercetător și fondator al Institutului de cercetare Bioboron. *„În esență, efectele produsului Green Sugar asupra metabolismului celular sunt acelea de protecție împotriva îmbătrânirii."*

Pe o piață de consum în care majoritatea alimentelor sunt modificate genetic sau conțin conservanți dăunători organismului, trebuie menționat faptul că Green Sugar nu are în componență materii prime modificate genetic și nu produce dependență prin administrare pe termen îndelungat.

Scanned with OKEN Scanner

Aplicații ale laserilor în cercetarea biomedicală

TUDOR SAVOPOL
Centrul de Cercetare de Excelență în Biofizică și Biotehnologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" din București
E-mail: tudor.savopol@umfcd.ro

IOAN TIVIG
Centrul de Cercetare de Excelență în Biofizică și Biotehnologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" din București

DHARM-SINGH YADAV
Centrul de Cercetare de Excelență în Biofizică și Biotehnologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" din București

MIHAELA G. MOISESCU
Centrul de Cercetare de Excelență în Biofizică și Biotehnologie
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" din București

Introducere

În ultimele decenii, laserele au revoluționat diverse domenii ale științei, oferind instrumente precise și versatile – mai ales în biomedicină, unde permit realizarea unor progrese inovatoare. În centrul acestei transformări bazate pe laser se află o tehnologie foarte subtilă, dar cu un impact profund: penseta optică (în engleză optical trap, OT).

OT valorifică fascicule focalizate de la lasere capabile nu doar să manipuleze particule minuscule, ci și să realizeze performanțe mult mai mari, cum ar fi captarea și mișcarea celulelor, bacteriilor și chiar a moleculelor individuale, cu o precizie foarte mare. Această aplicație inovatoare are un impact important asupra cercetării biomedicale, unde înțelegerea mecanicii celulare poate contribui la elucidarea mecanismelor unor boli precum cancerul sau tulburările genetice.

În acest articol, vom descrie câteva moduri în care laserele au devenit instrumente indispensabile pentru investigarea fenomenelor biologice la scări care odinioară erau de neimaginat, transformându-le din spectre invizibile închise în celule în entități tangibile sub privirea microscopului nostru. Vom explora principiile din spatele OT și nenumăratele lor aplicații în cercetarea biomedicală – de la studierea mecanicii celulare cu detalii fără precedent, până la observarea interacțiunilor moleculare – pe măsură ce acestea continuă să împingă limitele către noi frontiere ale descoperirilor.

Combinarea OT cu o altă forță generată tot de un gradient, dar de data aceasta un gradient de câmp electric alternativ, dielectroforeza (DEP), în scopul caracterizării obiectului prins, valorifică punctele forte inerente fiecărei metode: OT utilizează lumina pentru a exercita forțe asupra particulelor microscopice, în timp ce DEP se bazează pe câmpuri electrice care acționează diferit în medii cu proprietăți dielectrice variabile.

Integrarea celor două tehnici permite nu numai captarea și manipularea micro-obiectelor, cum ar fi celulele vii, cu precizie ridicată, ci și caracterizarea atributelor fizice, cum ar fi proprietățile mecanice ale membranei sau măsurarea permitivității complexe.

Această metodă hibridă s-a dovedit a fi deosebit de utilă în investigarea proprietăților dielectrice ale materialelor în diverse medii (cum ar fi țesuturile biologice sau celulele) și oferă perspective unice asupra caracteristicilor electrice ale microsferelor atunci când sunt supuse unor intervale de frecvență diverse. Pe măsură ce astfel de progrese continuă, această combinație poate oferi o înțelegere mai profundă a modului în care diferite substanțe se comportă în câmpurile electrice la scară microscopică.

Penseta optică

Posibilitatea utilizării luminii ca instrument pentru manipularea microparticulelor se bazează pe observația că un flux de fotoni incident pe suprafața unui corp dielectric de dimensiuni micrometrice sau submicrometrice poate exercita forțe suficient de mari pentru a depăși forțele implicate în mișcarea browniană (Ashkin, 1970; Ashkin & Dziedzic, 1989). Autorii citați arată că un laser de argon, care emite continuu la 514.5 nm, cu o putere de 1 W, va exercita, asupra unei particule dielectrice cu un diametru egal cu lungimea de undă a laserului, o forță care va genera o accelerație de $1,2x10^8$ cm/s^2, adică de aproximativ 10^5 ori mai mare decât accelerația gravitațională. Observația cea mai interesantă însă este aceea că, dacă lumina laserului este focalizată, forța rezultantă care acționează asupra unei particule aflată în fasciculul luminos va îndrepta particula către punctul de intensitate luminoasă maximă (Ashkin & Dziedzic, 1989; Ashkin et al., 1986). Principiul fenomenului este descris în **Figura 1A**. Un fascicul laser (care funcționează în modul TEM00, cu o distribuție gaussiană a intensității) va impacta asupra unei sfere transparente cu intensități diferite, în funcție de distanța de la centrul razei: fluxul fotonic în apropierea axului optic (vectorul albastru din **Figura 1A**) este semnificativ mai mare decât fluxul de pe o direcție mai îndepărtată de ax (vectorul verde din **Figura 1A**).

Se poate observa că rezultanta forțelor produce asupra sferei un impuls care o împinge spre axul optic. În cazul în care fasciculul este focalizat (**Figura 1B**), rezultanta forțelor atrage sfera spre punctul focal (de intensitate luminoasă maximă).

Penseta optică se construiește pe un

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

microscop (de obicei inversat), la care se adaugă o cale optică prin care radiația laser este trimisă prin obiectiv, pe preparat (**Figura 2**).

Forța $\vec{F}_{OT}$ cu care o microsferă de rază r este atrasă către punctul focal este dată de relația (Ashkin & Dziedzic, 1989):

$$\vec{F}_{OT} = \frac{2\pi r^3 n_1}{c}\left(\frac{m^2-1}{m^2+2}\right)\vec{\nabla} I$$

unde n_1 este indicele de refracție absolut al mediului în care se găsește microsfera, m^2 este indicele de refracție relativ al particulei față de mediul de suspensie, iar $\vec{\nabla} I$ este vectorul gradientului intensității luminii. Se poate observa că direcția forței va fi aceeași cu a gradientului (adică particula va fi atrasă către focar) numai dacă indicele de refracție al particulei este mai mare decât cel al mediului (deci $m>1$). Altfel, particula va fi pur și simplu împinsă în sensul de propagare a luminii.

Dielectroforeza

Dielectroforeza este un fenomen electrocinetic care constă în deplasarea unui obiect dielectric expus unui câmp electric alternativ neuniform. Teoria acestui fenomen a fost expusă, în forma pe care o utilizăm și astăzi, de către Herbert Pohl (Pohl, 1978). El a arătat că forța DEP, $\vec{F}_{DEP}$, este direct proporțională cu gradientul intensității câmpului electric ($\vec{\nabla} E^2$):

$$\vec{F}_{DEP} = 2\pi\varepsilon_0\varepsilon_m r^3 Re\left[CM(f)\right]\vec{\nabla} E^2$$

unde produsul $\varepsilon_0\varepsilon_m$ reprezintă permitivitatea electrică absolută a mediului de suspensie, iar r este raza particulei. Constanta de proporționalitate $Re[CM(f)]$ este partea reală a factorului Clausius-Mossotti, a cărui expresie imaginară este:

$$CM(f) = \frac{\epsilon^*_{int} - \epsilon^*_{ext}}{\epsilon^*_{int} + 2\epsilon^*_{ext}}$$

unde permitivitatea imaginară are formula:

$$\epsilon^* = \epsilon_0\epsilon - \frac{i\sigma}{2\pi f}$$

σ fiind conductivitatea electrică a interiorului particulei sau a mediului exterior, iar f frecvența câmpului electric aplicat. Analizând formulele, putem observa că dacă $\epsilon_{int} > \epsilon_{ext}$, $\vec{F}_{DEP}$ este orientată în același sens ca $\vec{\nabla} E^2$, deci către valori maxime ale intensității câmpului electric. Situațiile posibile sunt ilustrate în **Figura 3**.

Pentru o particulă și un mediu de suspensie date, valoarea și orientarea forței DEP va depinde numai de valoarea părții reale a factorului Clausius-Mossotti, $Re[CM(f)]$, care, la rândul ei, depinde de frecvența câmpului aplicat. Această dependență se numește spectru de dielectroforeză. În general, un astfel de spectru arată ca în **Figura 4**:

La frecvențe mici ale câmpului $\epsilon_{int} < \epsilon_{ext}$ și avem DEP negativ (nDEP), la frecvențe mai mari $\epsilon_{int} > \epsilon_{ext}$ și, în acest domeniu, avem DEP pozitiv (pDEP) pentru ca la frecvențe și mai mari să revenim la nDEP. Frecvențele la care $\epsilon_{int} = \epsilon_{ext}$ și deci la care forța DEP este nulă se numesc frecvența de cross-over. Forma unui spectru experimental este importantă pentru că din ea, prin fitare cu un model adecvat, se pot deduce parametrii electrici ai particulei. În cazul în care această particulă este o celulă, spectrul DEP ne permite calcularea

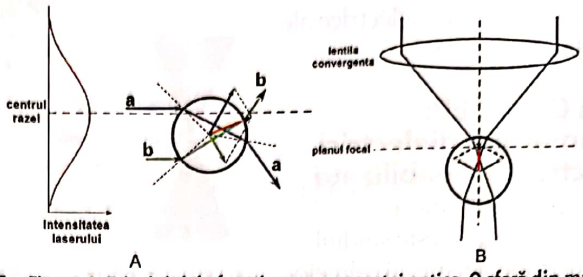


Figura 1. Principiul de funcționare a pensetei optice. O sferă din material dielectric, transparent la lungimea de undă a laserului utilizat, este atrasă către centrul razei laser, unde intensitatea este maximă.

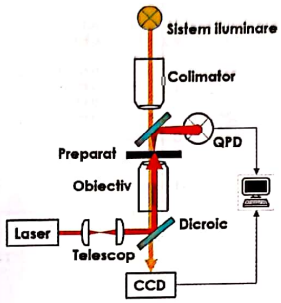


Figura 2. Schema construcției unei pensete optice. Se utilizează un port lateral al unui microscop obișnuit, prin care se introduce raza laser expandată astfel încât să acopere fanta de intrare a obiectivului. Raza este trimisă în obiectiv prin intermediul unei oglinzi dicroice care reflectă lungimea de undă a laserului și lasă să treacă lumina sistemului de iluminare a microscopului.

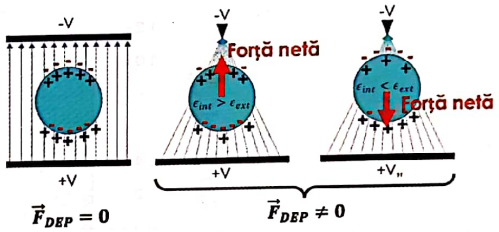


Figura 3. Principiul DEP. Într-un câmp omogen (stânga) forța DEP exercitată asupra unei particule dielectrice este nulă, în timp ce într-un câmp neomogen forța DEP există și poate duce fie către intensitatea maximă, fie către cea minimă a câmpului, în funcție de diferențele permitivității electrice dintre particulă și mediul de dispersie.

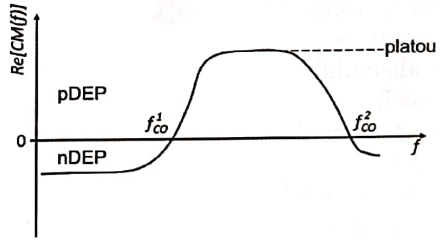


Figura 4. Aspectul unui spectru de dielectroforeză

permitivităților și conductivităților electrice ale membranei și citoplasmei celulei.

Capcana dublă OT și DEP: Evaluarea parametrilor dielectrici ai celulelor electropermeabilizate

Un exemplu interesant de aplicație a combinației celor două capcane este studiul modificărilor parametrilor electrici ai celulelor expuse unor pulsuri electrice care provoacă permeabilizarea reversibilă a membranei celulare. Fenomenul poartă numele de electropermeabilizare și are multiple aplicații biomedicale și biotehnologice (Tsong, 1990). Caracterizarea cantitativă a proceselor care au loc în momentul și imediat ulterior aplicării pulsului (sau pulsurilor) de electroporare este o provocare din punct de vedere experimental.

O variantă interesantă de studiu o oferă tocmai combinarea tehnicilor de OT și DEP (Moisescu et al., 2018; Yadav et al., 2025). Astfel, de exemplu, dacă o celulă este prinsă în capcana optică și apoi supusă unui câmp DEP care tinde să o tragă din capcană (A), se va instala un echilibru între cele două forțe, optică și dielectrică:

$$\vec{F}_{DEP} = \vec{F}_{OT} \text{ sau}$$

$$\epsilon_e Re[f_{CM}] \vec{\nabla} E^2 = \frac{n_1}{c}\left(\frac{m^2-1}{m^2+2}\right)\vec{\nabla} I$$

Dacă se crește valoarea tensiunii între electrozii DEP, poziția de echilibru a celulei se va schimba (B).

Din ecuația de echilibru a celor două forțe, cunoscând geometria electrozilor (pe baza căreia se poate calcula valoarea gradientului electric pentru fiecare poziție a celulei), putem estima valoarea părții reale a factorului Clausius+Mossotti, până la o constantă care ține de indicele de refracție global (necunoscut!) al celulei și de gradientul intensității pensetei optice (de asemenea necunoscut).

Metoda permite însă calcularea variației conductivității electrice a citosolului ca urmare a aplicării unor pulsuri de electroporare, tocmai prin evaluarea modificărilor relative ale factorului Clausius-Mossotti. Aceasta deoarece, în condiții altfel identice, raportul $Re[f_{CM}]$ pentru celule porate versus celule neporate va fi

$$\frac{Re[f_{CM}]_P}{Re[f_{CM}]_{NP}} = \frac{\left|\vec{\nabla} E^2_{NP}\right|}{\left|\vec{\nabla} E^2_{\beta}\right|}$$

Dacă se folosește o frecvență DEP care să corespundă zonei de platou a spectrului DEP, un nivel mai scăzut al acestui platou corespunde unei conductivități electrice citosolice mai mari.

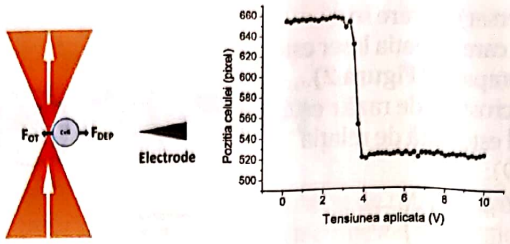


Figura 5. Echilibrul dintre forțele OT și DEP (A) și modul în care evoluează poziția celulei trapate când se mărește forța DEP.

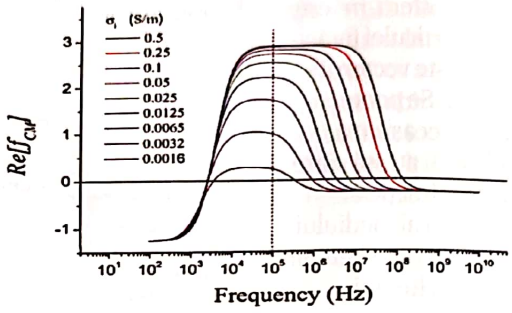


Figura 6. Dependența aspectului spectrului DEP de conductivitatea electrică a citosolului. Ceilalți parametri (conductivitatea mediului și permitivitățile membranei și a citosolului) sunt menținuți constanți.

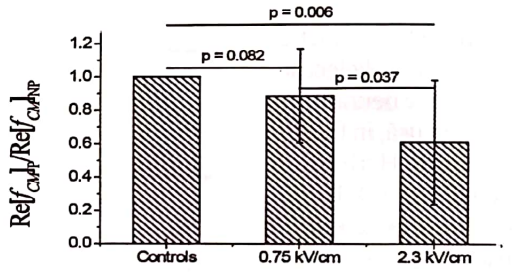


Figura 7. Dependența raportului $^{Re[f_{CM}]_P}/_{Re[f_{CM}]_{NP}}$ de valoarea intensității pulsurilor de electroporare.

Ceea ce se observă este o scădere a raportului $^{Re[f_{CM}]_P}/_{Re[f_{CM}]_{NP}}$ ceea ce corespunde unei scăderi a forței DEP în cazul celulelor electroporate, corelată cu o scădere a conductivității citozolului prin modelarea factorului Clausius-Mossotti (**Figura 7**). Pentru pulsuri de electroporare mai intense, conductivitatea citosolului scade la valori apropiate de cele ale mediului de suspensie al celulelor.

BIBLIOGRAFIE:

1. Ashkin, A. (1970). Acceleration and Trapping of Particles by Radiation Pressure. *Physical Review Letters*, 24(4), 156-159. https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.24.156
2. Ashkin, A., & Dziedzic, J. M. (1989). OPTICAL TRAPPING AND MANIPULATION OF SINGLE LIVING CELLS USING INFRARED-LASER BEAMS. *Berichte Der Bunsen-Gesellschaft-Physical Chemistry Chemical Physics*, 93(3), 254-260. https://doi.org/10.1002/bbpc.19890930308
3. Ashkin, A., Dziedzic, J. M., Bjorkholm, J. E., & Chu, S. (1986). OBSERVATION OF A SINGLE-BEAM GRADIENT FORCE OPTICAL TRAP FOR DIELECTRIC PARTICLES. *Optics Letters*, 11(5), 288-290. https://doi.org/10.1364/ol.11.000288
4. Moisescu, M. G., Savopol, T., Dimitriu, L., Cernazar, J., Kovacs, E., & Radu, M. (2018). Noninvasive detection of changes in cells' cytosol conductivity by combining dielectrophoresis with optical tweezers. *Analytica Chimica Acta*, 1030, 166-171. https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.05.010
5. Pohl, H. (1978). The behavior of neutral matter in nonuniform electric fields. *Cam bridge Cambridge UK*.
6. Tsong, T. Y. (1990). ON ELECTROPORATION OF CELL-MEMBRANES AND SOME RELATED PHENOMENA. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 24(3), 271-295. https://doi.org/10.1016/0302-4598(90)80028-h
7. Yadav, D. S., Tivig, I., Savopol, T., & Moisescu, M. G. (2025). ESTIMATION OF OPTICAL TRAPPING FORCE ON EUKARYOTIC CELLS USING DIELECTROPHORESIS. *Romanian Reports in Physics*, 77(3), Article 603. https://doi.org/10.59277/RomRepPhys.2025.77.603

Scanned with OKEN Scanner

Newhair

Tratament Natural pentru Regenerarea și Creșterea Părului

THS ORGANIC | Remedia

NewHair® este un tratament 100% natural, formulat din ingrediente organice, ideal pentru femei și bărbați. Special conceput pentru a regenera părul de la rădăcină, acest tratament este eficient împotriva alopeciei, căderii părului, psoriazisului, foliculitei și mătreții excesive, oferind rezultate vizibile fără efecte secundare.

Bazat pe o rețetă tradițională, cu miere și extracte de plante, NewHair® pătrunde în profunzime pentru a revitaliza scalpul și a susține sănătatea foliculilor, ajutând la regenerarea părului chiar și după chimioterapie.

NewHair® este un tonic formulat pentru îmbunătățirea stării scalpului. Contribuie la menținerea sănătății și aspectului părului.

Utilizare

NewHair® este livrat în 8 pliculețe de 25g fiecare.
Produsul este potrivit pentru toate tipurile de păr.

Consultați instrucțiunile de aplicare de pe partea interioară a ambalajului.
Ideal, aplicați tratamentul de două ori pe săptămână.
Cu doza specificată (1 pliculeț per aplicare), conținutul acestui pachet este suficient pentru aproximativ 4 săptămâni.

PARABEN FREE · ALCOHOL FREE 0% ALCOHOL FREE · 100% NATURAL INGREDIENTS · SULFATE FREE

Distribuție și Marketing

Remedia Distribution & Logistics

B-dul Metalurgiei nr 78, Sector 4,
041836 București
Tel/Fax: +40 21 321 1640
www.remediadl.ro

Scanned with OKEN Scanner

Utilitatea laser-terapiei în medicina fizică și de reabilitare

ALINA ILIESCU-KRAMER
UMF „Carol Davila" din București, Cinica de Recuperare Neurologică, Spitalul Universitar de Urgență ELIAS

ILEANA CIOBANU
UMF „Carol Davila" din București, Cinica de Recuperare Neurologică, Spitalul Universitar de Urgență ELIAS

MIHAI BERTEANU
UMF „Carol Davila" din București, Cinica de Recuperare Neurologică, Spitalul Universitar de Urgență ELIAS

LASERterapia, parte a fototerapiei, reprezintă terapia cu radiație LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) și a devenit în ultimele decenii una dintre metodele de fizioterapie utilizate frecvent în medicina de reabilitare, având ca scop controlul durerii și al inflamației, precum și stimularea proceselor complexe de regenerare tisulară. În practica curentă, LASER-terapia are ca mecanism principal de acțiune ceea ce se încadrează în conceptul modern de fotobiomodulare (photobiomodulation – PBM), ce constă în modificarea activității biologice a celulelor și țesuturilor sub acțiunea luminii neionizante, fără efect termic distructiv.

Scurt istoric

Bazele teoretice ale tehnologiei laser au fost stabilite în anul 1917, când Albert Einstein a descris fenomenul de emisie stimulată a radiației, principiu fizic care a permis ulterior dezvoltarea dispozitivelor laser [1]. Primul laser funcțional a fost realizat în anul 1960 de către Theodore H. Maiman, utilizând un cristal de rubin ca mediu de amplificare, deschizând astfel calea aplicării energiei luminoase coerente în domeniul medical [2].

Inițial, utilizarea laserului în medicină a fost orientată către aplicații chirurgicale, bazate pe efectele termice ale radiației. Un moment esențial în evoluția laserterapiei a avut loc în anul 1967, când Endre Mester a observat efecte biologice non-termice ale laserului de joasă intensitate, demonstrând accelerarea vindecării plăgilor și stimularea creșterii părului în modele experimentale. Aceste observații au stat la baza dezvoltării aplicațiilor terapeutice de LASER de putere mică (*low-level laser therapy*, LLLT), cu efect de fotobiomodulare [3]. Începând cu anii 1980, dezvoltarea aparatelor cu emisie de radiații LASER cu diode a permis extinderea utilizării clinice în medicina fizică și de reabilitare, datorită siguranței crescute și posibilității de aplicare a unor doze terapeutice controlate. Cercetările ulterioare au demonstrat implicarea mecanismelor mitocondriale și a modificărilor de semnalizare celulară în apariția efectelor antiinflamatoare, analgezice și regenerative [4]. În prezent, radiația LASER reprezintă o metodă terapeutică utilizată în numeroase specialități medicale, iar cercetările actuale sunt orientate spre optimizarea parametrilor terapeutici și standardizarea protocoalelor clinice [5].

Clasificarea radiațiilor LASER cu efect terapeutic se poate face pe mai multe criterii.

În **funcție de putere:**

– LASER de joasă putere (LLLT- Low level laser therapy)- putere <500mW,

– Laser de medie putere (0,5-5W)

– Laser de mare putere (HILT)- putere >5W,

În funcție de **lungimea de undă:**

– Laser roșu (600-700nm, ex He-Ne 632,8nm), având ca efecte: stimularea epitelizării, efect trofic cutanat, accelerarea vindecării plăgilor, penetrare 1-2 cm

– Laser infraroșu (780-1100nm, ex GaAIAs, GaAs), cu penetrare mai profundă, până la 4-5 cm, având ca efecte: analgezie profundă, antiinflamator, miorelaxant, neurotrofic.

În funcție de **modul de emisie:**

– Continuu: efect mai mult termic, util

Scanned with OKEN Scanner

în contracturi musculare, favorizează vasodilatația

– Pulsat: efect PBM mai intens, penetrare mai bună, util în inflamații acute

În funcție de **mediul de amplificare:**

– He-Ne 632,8nm, efect biostimulator superficial,

– GaAs- 904nm, efect analgezic profund, indicat în durere acută

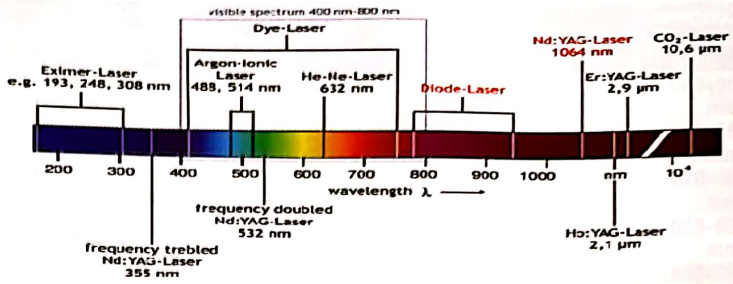
– -GaAlAs- 780-830nm efect analgezic și antiinflamator pe tendoane, mușchi și alte structuri periarticulare

– Nd:YAG 1064 efect termic profund- HILT

În funcție de **numărul de surse și tipuri de aplicație:**

– monosursă (aplicații cu sondă punctiformă, fiecare sondă emite în mod obligatoriu o singură lungime de undă),

– respectiv multisurse (vezi MLS, sonde cluster, care pot emite simultan mai multe lungimi de undă – din surse diferite, evident, în diferite moduri de emisie)



EFECTE BIOLOGICE

Fotobiomodularea

Fotobiomodularea (PBM – *photobiomodulation*), constă în interacțiunea luminii din spectrul roșu și infraroșu apropiat cu structurile biologice. Efectele biologice apar ca urmare a efectelor fizico-chimice și sunt independente de efectele termice și având ca rezultat modificări funcționale la nivel celular și tisular [1,2]. În cazul LASER-ului de putere medie, pentru evitarea efectului termic se folosește metoda scanării zonei de tratat, iar în cazul emisiilor de înaltă putere, se utilizează sonde cu emisie punctiformă, cu distanțator, iar emisia este obligatoriu pulsată, cu randament mic (impulsuri foarte scurte, pauze lungi între impulsuri).

Mecanismele de acțiune la aplicarea radiației laser sunt dependente de caracteristicile țesutului expus (coeficient de absorbție, reflexie, împrăștiere a fotonilor, conductanță termică) și de parametrii radiației laser (lungimea de undă, timpul de expunere, energia aplicată – J/cm², frecvența, densitatea energiei și densitatea de putere). Având în vedere că nici apa, nici macromoleculele (proteine, pigmenți) nu absorb puternic în banda IR apropiat, este delimitată o fereastră terapeutică între 600 și 1200 nm; în acest domeniu spectral, radiația penetrează țesuturile biologice cu pierdere mică de energie, permițând influențarea țesuturilor mai profunde (**Tabel 1**). Lungimea de undă determină profunzimea, puterea determină intensitatea efectului, modul de emisie (continuu, pulsat) determină efectul biologic (termic vs. fotobiologic).

Mecanismul de acțiune al fotobiomodulării este explicat printr-o succesiune de efecte primare, secundare și terțiare.

Efectele primare apar ca urmare a absorbției fotonilor de către cromofori intracelulari, în special citocrom c oxidaza (CcO sau Complex IV), componentă a lanțului respirator mitocondrial. Activarea acestei enzime determină accelerarea transportului de electroni, creșterea potențialului membranei mitocondriale și stimularea fosforilării oxidative, având ca rezultat creșterea producției de adenozintrifosfat (ATP) [1,3]. În paralel, se produce eliberarea oxidului nitric (NO) și o creștere tranzitorie a speciilor reactive de oxigen (ROS), care funcționează ca molecule

Scanned with OKEN Scanner

Lungime de undă (nm)	Spectru	Penetrare aproximativă	Doză uzuală (J/cm²)	Efect predominant	Indicații
630-660 nm	Roșu	5-10 mm	1-4 J/cm² (acut) 4-6 J/cm² (cronic)	biostimulare epitelizare	plăgi, ulcere, cicatrici, leziuni cutanate, puncte trigger superficiale
685-700 nm	Roșu profund	1-2 cm	2-6 J/cm²	antiinflamator, regenerativ	tendinite superficiale, epicondilită, entorse ușoare
780-810 nm	IR apropiat	2-3 cm	4-8 J/cm² (acut) 6-10 J/cm² (cronic)	antiinflamator, analgezic	miozite, contracturi musculare, bursite
820-830 nm	IR apropiat	2-4 cm	6-12 J/cm²	analgezic, reducere edem	gonalgie, periartrită scapulo-humerală, lombalgie
880-904 nm	IR (pulsat frecvent)	3-4 cm	6-12 J/cm²	analgezic profund	radiculopatii, sindroame dureroase vertebrale, artroză
940-980 nm	IR	3-5 cm	8-15 J/cm²	antiinflamator profund	tendinopatii profunde, ligamentopatii, artroze mari
940-980 nm	IR	3-5 cm	8-15 J/cm²	antiinflamator profund	tendinopatii profunde, ligamentopatii, artroze mari
1064 nm	IR (Nd:YAG)	până la 5-6 cm	10-20 J/cm²	analgezie rapidă, relaxare musculară	coxartroză, lombalgie cronică, dureri articulare profunde

de semnalizare intracelulară și inițiază răspunsuri adaptative celulare [2].

Efectele secundare sunt reprezentate de activarea căilor de semnalizare intracelulară dependente de modificările energetice și redox. Sunt implicate cascade precum MAPK și PI3K/Akt, precum și activarea factorilor de transcripție nucleari, inclusiv NF-κB și AP-1 [1,4]. Aceste mecanisme conduc la creșterea sintezei proteice, stimularea proliferării și migrației celulare, intensificarea sintezei de colagen și creșterea eliberării factorilor de creștere, precum VEGF și TGF-β. Concomitent, se observă reducerea mediatorilor proinflamatori, contribuind la modularea răspunsului inflamator [2,4].

Efectele terțiare reprezintă expresia clinică a modificărilor celulare și includ accelerarea proceselor de vindecare tisulară, stimularea angiogenezei, reducerea edemului și efectul analgezic. Analgezia este explicată prin creșterea nivelului de endorfine, scăderea activității fibrelor C, creșterea producției de NO, reducerea excitabilității nociceptorilor și influențarea mediatorilor inflamatori locali [3,5]. De asemenea, au fost descrise efecte imunomodulatoare și răspunsuri biologice sistemice, atribuite eliberării mediatorilor circulanți și activării mecanismelor neuroimune.

INDICAȚII TERAPEUTICE

În practica de medicină fizică și de reabilitare, laserterapia, datorită efectelor sale biologice, și-a dovedit utilitatea în patologia musculo-scheletală (entorse, tendinite acute/cronice, epicondilite, leziuni musculare, fasciita palmară și plantară, maladia Dupuytren, sdr. Ledderhose), a patologiei neurologice periferice (sdr. de tunel carpian, pareza de nerv facial, neuropatii) și a patologiei dermatologice (arsuri, escare, cicatrici).

Dovezile științifice privind eficiența acestei metode terapeutice (studii clinice, review-uri sistematice și meta-analize) variază în funcție de domeniul clinic evaluat, concluziile nefiind uniform acceptate. Posibile explicații pentru aceste rezultate sunt lipsa standardizării parametrilor laser, variabilitatea protocoalelor terapeutice și lipsa de uniformitate a calității metodologice a studiilor.

Meta-analizele disponibile sugerează că PBM poate reduce intensitatea durerii și poate îmbunătăți funcția în diverse afecțiuni musculo-scheletale, precum sindromul de durere patelo-femorală și artroza genunchiului [6,7]. În sindromul de durere patelo-femorală, terapia cu fotobiomodulare asociată exercițiilor terapeutice a demonstrat o reducere semnificativă a durerii și o ameliorare funcțională comparativ cu tratamentele de control. Totuși, autorii subliniază că nivelul de certitudine al dovezilor este foarte scăzut, din cauza heterogenității parametrilor utilizați și a riscului de bias metodologic.

În artroza genunchiului, PBM pare să aibă un efect favorabil asupra durerii, în special în repaus, însă impactul asupra funcției și mobilității rămâne neclar. Revizuirile sistematice indică faptul că,

Scanned with OKEN Scanner

deși există un beneficiu clinic, dovezile nu sunt suficiente pentru a recomanda fotobiomodularea ca tratament unic, ci mai degrabă ca terapie adjuvantă în cadrul programelor complexe de reabilitare.

La nivel mai larg, o analiză de tip „umbrella review", care a sintetizat rezultatele mai multor meta-analize, a evidențiat că PBM are efecte potențial benefice asupra durerii, inflamației și proceselor de vindecare tisulară, însă majoritatea rezultatelor sunt susținute de dovezi de calitate redusă [8]. Această limitare este atribuită variabilității mari a lungimilor de undă utilizate, a dozelor energetice, a duratei tratamentului și a tipurilor de patologie investigate.

În ceea ce privește populațiile sănătoase, meta-analizele care au evaluat efectul fotobiomodulării asupra performanței funcționale și oboselii musculare arată că PBM poate reduce oboseala post-efort și accelera recuperarea, fără a demonstra însă îmbunătățiri semnificative ale forței musculare sau capacității funcționale maxime [9].

Pentru stabilirea parametrilor optimi de aplicație se va ține cont de condiția de tratat (stadiu, severitatea simptomatologiei), de comorbidități, de profunzimea la care se află țesutul de tratat, de relațiile de tip acțiune reflexă sau la distanță, de potențiale efecte sistemice sau generale ale unor aplicații locale [10].

Este nevoie, de asemenea, de găsirea unui echilibru între cantitatea de energie transmisă țesuturilor de tratat în aplicațiile de LASER-terapie (dată de densitatea de energie și de doza de energie administrată în ședința respectivă) și calitatea acestei radiații – informația adusă celulelor de către această radiație (dată de lungimea de undă a fotonilor componenți, gradul de coerență spațială și temporală a acestora, de modul de modulare a emisiei respective) [11].

La stabilirea dozei optime se va ține cont de Legea Arndt-Schultz, conform căreia o doză prea mică nu va declanșa niciun răspuns din partea țesuturilor, în timp ce o doză prea mare poate inhiba mecanismele de fotobiomodulare constructivă [12].

Pentru obținerea unui efect optim este nevoie de integrarea intervențiilor de LASER-terapie în programul individual de reabilitare, stabilit și cuantificat de către medicul de specialitate MFR și aplicat de către echipa medicală de reabilitare, întrucât LASER-terapia are ca scop îmbunătățirea rezultatelor pacienților prin țintirea domeniilor specifice ale Clasificării Internaționale a Funcționării, a WHO – funcțiile organismului (efect asupra durerii, inflamației, edemului) și nivel de activitate și de participare (efectul asupra capacității de mișcare și de a efectua diferite activități) [13].

În concluzie, literatura actuală susține existența unui efect biologic și clinic al fotobiomodulării, explicat prin mecanisme celulare, însă aplicarea sa în practica de medicină fizică și de reabilitare trebuie să țină cont de limitările dovezilor disponibile. Standardizarea parametrilor de tratament și realizarea unor studii clinice randomizate de înaltă calitate rămân esențiale pentru consolidarea recomandărilor bazate pe dovezi [14].

BIBLIOGRAFIE:

1. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*, 2017;4(3):337-361.
2. Chung H, Dai T, Sharma SK, et al. The nuts and bolts of low-level laser (light) therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40(2):516-533.
3. Karu TI. Mitochondrial mechanisms of photobiomodulation in context of new data about multiple roles of ATP. *Photomed Laser Surg*. 2010;28(2):159-160.
4. de Freitas LF, Hamblin MR. Proposed mechanisms of photobiomodulation therapy. *IEEE J Sel Top Quantum Electron*. 2016;22(3):7000417.
5. Bjordal JM, Johnson MI, Iversen V, et al. Low-level laser therapy in acute pain: a systematic review. *Lancet*. 2006;367(9518):2086-2096.
6. Alayat MS, Sroge RA, Alshiakh FM, et al. The effectiveness of photobiomodulation therapy on pain and function in patients with patellofemoral pain syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2026;15(1):20.
7. Oliveira S, Andrade R, Valente C, et al.. Effectiveness of photobiomodulation in reducing pain and disability in knee osteoarthritis: A systematic review with meta-analysis. *Phys Ther*, 2024. PubMed ID: 38775202.
8. Yejun Son, Hyeri Lee, Seungyeong Yu4, Hyeon Jin Kim et al. Effects of photobiomodulation on multiple health outcomes: An umbrella review of randomized clinical trials. *Systematic Reviews* (2025) 14:160 https://doi.org/10.1186/s13643-025-02902-3
9. Lívia Oliveira Bezerra 1, Luiza Eduarda Silva de Macedo 2, Maria Letícia Araújo da Silva Effects of photobiomodulation therapy on the functional performance of healthy individuals: A systematic review with meta-analysis. *Lasers Med Sci*; 2023. PubMed ID: 38150056.
10. Chironjeet Chaki, Luis De Taboada, Kwong Ming Tse. Comparative Analysis of Pulsed and Continuous Wave Modes in High-Intensity Laser Light Therapy: Implications for Deep Tissue Treatment. *Journal of Biophotonics*, Volume 18, Issue 7 e202400164
11. Javad T. Hashmi MD, Ying-Ying Huang MD, Sulbha K. Sharma MSc, Divya Balachandran Kurup MD, Luis De Taboada MSEE, James D. Carroll, Michael R. Hamblin. Effect of pulsing in low-level light therapy. *Lasers in Surgery and Medicine*, Volume 42, Issue 6 pp. 450-466
12. Huang YY, Chen AC, Carroll JD, Hamblin MR. Biphasic dose response in low level light therapy. Dose Response. 2009 Sep 1;7(4):358-83. doi: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin. PMID: 20011653; PMCID: PMC2790317.
13. WHO. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health
14. Shurrab K. Proposed Guidelines for Reporting Parameters and Procedures of High- and Low-Level Laser Therapy in Medical Research Articles. Med Devices (Auckl). 2025;18:495-505. https://doi.org/10.2147/MDER.S551850

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea laserului CO_2 în patologia ORL

IRINA - GABRIELA IONIȚĂ[1,2]
VIOREL ZAINEA[1,2]
ANDREEA RUSESCU[1,2]
RALUCA OANA PULPĂ[1,2]
ILEANA ALEXANDRA SANDA[1]
LUANA GHERASIE[1]
RĂZVAN HAINĂROȘIE[1,2]
RUXANDRA OANA ALIUȘ[1,2]
CĂTĂLINA VOIOSU[1,2]

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila", București, România
2 Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie și Chirurgie Funcțională ORL „Prof. Dr. D. Hociota", București, România

Istoria tehnologiei LASER (light amplification by stimulated emission of radiation) începe în 1960, când Theodore Maiman construiește laserul cu rubin. În 1964, Chandra Kumar Naranbhai Patel inventează laserul CO_2 care este rapid introdus în chirurgia ORL, în special în laringologie [1,2]. Geza Jako este considerat părintele chirurgiei laringiene cu laser CO_2 și inventatorul a numeroase instrumente utilizate în chirurgia endoscopică laringiană [1]. M. Stuart Strong utilizează laserul CO_2 în chirurgia tumorilor maligne laringiene încă din anul 1975, iar C.W. Vaughan demonstrează avantajele acestei noi tehnologii [1, 2]. Wolgang Steiner contribuie la dezvoltarea chirurgiei laser în oncologia laringologică și schimbarea paradigmei în ceea ce privește rezecția tumorilor maligne laringiene de la rezecție "en block" la rezecția "piecemeal" cu laser CO_2 [3].

Laserul presupune generarea unui fascicul luminos prin intermediul unui sistem optic de amplificare ce are ca punct de plecare stimularea emisiei atomilor. Principalele caracteristici ale undei laser sunt: lungimea de undă, coerența și direcționalitatea [1].

La ora actuală spectrul laserelor utilizate în ORL este larg: laser CO_2, Nd:YAG (neodimiu:yttrium-aluminum-garnet), argon, KTP (potassium titanyl phosphate), PDL (Pulsed Dyed Laser), fiecare având caracterstici proprii cu avantaje specifice.

Interacțiunea laser-țesut poate avea loc în patru moduri: reflexie, absorbție, transmisie și dispersie. Pentru a putea exercita un efect asupra țesutului, laserul trebuie absorbit la nivel tisular de anumite componente precum melatonina, hemoglobina și apa, denumite cromofori [4]. Interacțiunea dintre laser și țesut depinde de lungimea de undă a laserului. Generarea energiei termice (la contactul cu țesutul) este utilizată pentru tăiere, coagulare sau vaporizare. La nivel tisular fotoliza se produce în câteva nanosecunde, distrucția tisulară în microsecunde și hemostaza în milisecunde. Toate aceste efecte au loc concomitent în timpul disecției, dar chirurgul ORL selectează puterea laserului, dimensiunea spotului și durata de acțiune a laserului pentru a obține efectul dorit și a modela interacțiunea dintre laser și țesut [5,6].

Spectrul de aplicații laser în ORL este în continuă extindere datorită: numărului crescut de tipuri de laser disponibile, versatilității tehnologiei laser, posibilității adaptării puterii de lucru a laserelor la țesutul țintă, asocierii tehnologiei laser cu mijloace endoscopice și microscopice din ce în ce mai performante. Vom trece succint în revistă aplicațiile laserului în patologia ORL:

a) Chirurgia rinologică – reducerea volumetrică a cornetelor nazale, tratamentul rinofimei, atrezia coanală;

b) Chirugia cavității bucale și orofarigelui – ablația leziunilor linguale, velare;

c) Chirurgia sforăitului – uvuloveloplastie, uvulovelofaringoplastie, reducere volumetrică a amigdalelor palatine (criptoliza laser);

d) Chirurgia vocii (fonochirurgia) – cu implicații deosebite în ceea ce privește profesioniștii vocali;

e) Chirurgia laringiană – tumori benigne laringiene, papilomatoză laringiană, paralizia corzii vocale, stenoze glotо-subglotice;

f) Chirurgia tumorilor maligne faringiene și larigiene în stadii precoce – chirurgie rezecțională și ablativă, chirurgie conservativă cu valoare funcțională;

g) Chirurgia otologică – miringotomia, stapedotomia sub control microscopic și endoscopic.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește patologia ORL, utilizarea laserului CO_2 este cel mai frecvet întâlnită datorită versatilității acestui tip de laser. El poate fi utilizat atât în modul contact, cât și non-contact, fiind asociată cu mijloace optice (microscop/endoscop) ce permit realizarea unor gesturi chirurgicale de mare finețe în zone anatomice dificil de accesat. Utilizarea laserului CO_2 în patologia oncologică laringiană oferă bune rezultate oncologice și funcționale, în stadiile precoce de boală fiind preferată chirurgiei prin abord extern.

În România, inițial au fost utilizate unități laser fabricate la Institutul de Fizică de la Măgurele. Aparatele laser BILAS 10 și BILAS 20 au fost introduse în specialitatea ORL în anul 1997 în Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Profesor Doctor Dorin Hociotă" și în Clinica ORL Grivița. S-au realizat echipe de chirurgi ORL asistați de fizicieni care au pus bazele chirurgiei cu laser în specialitatea ORL, Profesor Doctor Romeo Călărașu și Profesor Doctor Viorel Zainea fiind adevărați pionieri ai acestui tip de chirurgie, fondatori de școală medicală în acest domeniu. Ulterior tehnologia a avansat și aparatura laser a devenit mai sofisticată, mai precisă, mai eficientă, permițând abordarea leziunilor oncologice laringiene (stadii T1, T2, T3) cu rezultate funcționale bune. La ora actuală în Institutul de Fonoaudiologie și Chirurgie Funcțională ORL „Profesor Doctor Dorin Hociotă" chirurgia laringiană cu laser CO_2 se efectuează cu aparatură de ultimă generație (LUMENIS ACUPULSE), ce permite rezolvarea unor cazuri complexe (**Figura 1**).

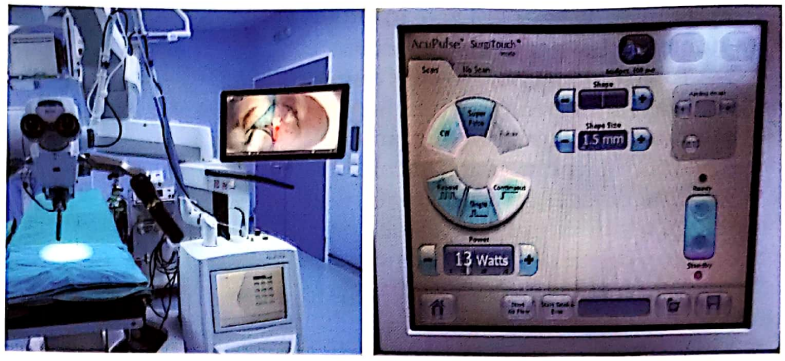


Figura 1. Laser CO_2

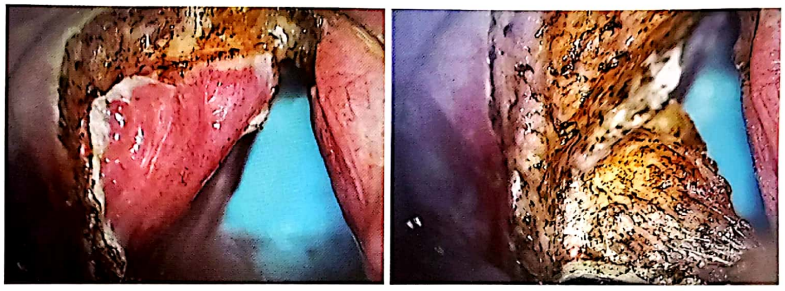


Figura 2. Cordectomie stânga (ELS III) cu laser CO_2 pentru carcinom spinocelular coardă vocală stângă

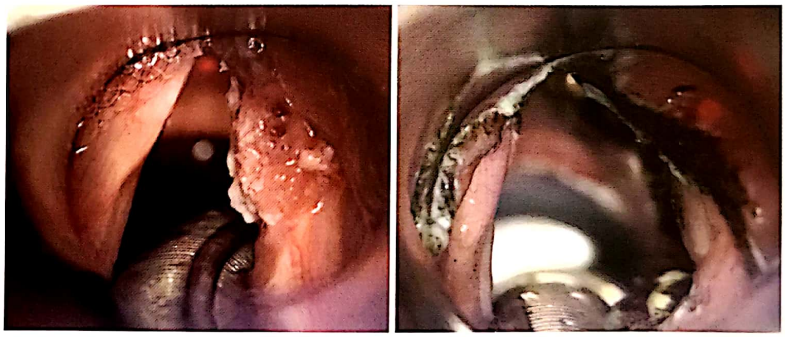


Figura 3. Rezecție formațiune tumorală coardă vocală dreaptă cu laser CO_2

Laserul CO_2 are o lungime de undă de 10.600 nm, situată în spectrul infraroșu, fiind absorbită de apa de la nivel tisular care reprezintă principalul cromofor al acestui tip de laser. **Parametrii de lucru** ai laserului CO_2 pentru chirurgia laringiană sunt următorii: vârful bisturiului laser – 50 microni; adâncime cu care se face trecerea la nivelul țesutului 0,01mm; regim de lucru (continuu/discontinuu cu valori între 2-10 Watt, posibilitate de lucru swift lase). Utilizarea modului de lucru discontinuu permite țesutului să se răcească, limitând efectul termic al laserului asupra țesuturilor de vecinătate [6]. Chirurgia laringiană cu laser CO_2 comportă anumite riscuri legate în special de utilizarea laserului în vecinătatea sondei de intubație – riscul de foc fiind diminuat prin sistemele de siguranță cu care sunt dotate aparatele de ultimă generație de laser (cheie, buton roșu, pedală).

Trebuie menționat că acest tip de chirurgie necesită resursă umană înalt calificată (chirurg ORL, medic ATI, asistent de sală), care să fie familiarizată cu aparatura, tehnologia și instrumentarul și antrenată pentru rezolvarea eventualelor accidente/incidente care pot apărea intraoperator. Curba de învățare în ceea ce privește chirurgia laringiană cu laser CO_2 este de 2-4 ani, perioadă de timp necesară dezvoltării aptitudinilor chirurgicale specifice, cunoașterii aparaturii și utilizării judicioase a acesteia.

Scanned with OKEN Scanner

Deși tipurile de laser utilizate în ORL sunt numeroase și patologiile abordate cu ajutorul acestei tehnologii sunt din ce în ce mai variate, considerăm că tratamentul leziunilor laringine, atât benigne (noduli vocali, polipi vocali, granuloame cordale, papilomatoză laringiană recurentă, edem Reinke, chiste ventriculare, laringită cronică leucoplazică), cât și maligne (chirurgie oncologică cu viză curativă și conservarea funcțiilor laringiene) reprezintă principalul domeniu de aplicabilitate al laserului CO_2 în specialitatea noastră (**Figura 2** și **Figura 3**) [6,7,8]. Selecția adecvată a cazurilor (după evaluarea preoperatorie riguroasă a leziunii), cunoașterea tehnologiei și a versatilității acesteia reprezintă elementele care stau la baza rezultatelor bune obținute în chirurgia laringiană cu laser CO_2.

Avantajele chirurgiei laser CO_2 în patologia laringiană sunt legate în primul rând de limitarea efectelor asupra țesuturilor din vecinătatea leziunii care favorizează conservarea vocii, scăderea duratei de spitalizare, perioadă scurtă de recuperare postoperator, reinserție socio-profesională rapidă.

Dezvoltarea tehnologică rapidă din domeniul medical a permis rezolvarea chirurgicală asistată de laser a anumitor afecțiuni laringiene în cabinet, cu anestezie locală si control fibroscopic [6]. Utilizarea mijloacelor optice de examinare endoscopică în lumină albă asociată tehnologiilor optice moderne de tip NBI (narrow band imaging) sau tehnologiilor digitale de tip SPIES (Storz Professional Image Enhancement System) permite diagnosticul precoce al leziunilor maligne laringiene și tratamentul în stadii incipiente de boală cu conservarea funcțiilor laringiene [9]. Acest lucru are un impact favorabil asupra sistemului de sănătate prin scăderea costurilor asociate unei internări de lungă durată, rezolvarea rapidă și eficientă a patologiei și diminuarea absenteismului de la locul de muncă. Se încearcă utilizarea inteligenței artificiale în crearea unor algoritmi care să îmbunătățească detecția precoce a leziunilor maligne și optimizarea planului terapeutic în aceste cazuri [10,11].

În concluzie, laserul CO_2 are un loc bine stabilit în chirurgia otorinolaringologică, în special în patologia laringiană, permițând rezolvarea atât a leziunilor benigne, cât și maligne (în stadii precoce), cu conservarea funcțiilor laringiene (fonație și respirație).

BIBLIOGRAFIE:

1. Tahir, A. (2015) The Evolution of Laser in Laryngology. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 4, 137-140. doi: 10.4236/ijohns.2015.42024.
2. Hainăroșie R., Zainea V. Tehnici elementare de chirurgie cu laser CO_2 în otorinolaringologie. Ed. Politehnica Press, 2014, ISBN 978-606-515-572-5
3. Harris AT, Tanyi A, Hart RD, Trites J, Rigby MH, Lancaster J, Nicolaides A, Taylor SM. Transoral laser surgery for laryngeal carcinoma: has Steiner achieved a genuine paradigm shift in oncological surgery? *Ann R Coll Surg Engl.* 2018 Jan;100(1):2-5. doi: 10.1308/rcsann.2017.0190. Epub 2017 Oct 19. PMID: 29046085; PMCID: PMC5849204.
4. Lisa Carroll, Tatyana R. Humphreys, LASER-tissue interactions, *Clinics in Dermatology*, Volume 24, Issue 1, 2006, Pages 2-7, ISSN 0738-081X https://doi.org/10.1016/j.dindermatol.2005.10.019.
5. Steiner W., Ambrosh P. Endoscopic Laser Surgery of the Upper Aerodigestive Tract. Thieme, 2000, ISBN 3-13-125271-5 (GTV)
6. Ashley P. O'Connell Ferster. Lasers in laryngeal surgery. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Volume 30, Issue 4, 2019, Pages 279-283, ISSN 1043-1810. https://doi.org/10.1016/j.otot.2019.09.011.
7. Guy Slonimsky. Endoscopic surgical approach to laryngoceles and saccular cysts. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, Volume 30, Issue 4, 2019, Pages 259-263, ISSN 1043-1810, https://doi.org/10.1016/j.otot.2019.09.007.
8. Chen M, Li C, Yang Y, Cheng L, Wu H. A morphological classification for vocal fold leukoplakia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019 Sep-Oct;85(5):588-596. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.04.014. Epub 2018 Jun 11. PMID: 30166121; PMCID: PMC9443019.
9. Rzepakowska A, Sobol M, Sielska-Badurek E, Niemczyk K, Osuch-Wójcikiewicz E. Morphology, Vibratory Function, and Vascular Pattern for Predicting Malignancy in Vocal Fold Leukoplakia. *J Voice*. 2020 Sep;34(5):812.e9-812.e15. doi: 10.1016/j.jvoice.2019.04.001. Epub 2019 Apr 19. PMID: 31006608.
10. Tran BA, Dao TTP, Dung HDQ, Van NB, Ha CC, Pham NH, Nguyen TCHTNC, Nguyen TC, Pham MK, Tran MK, Tran TM, Tran MT. Support of deep learning to classify vocal fold images in flexible laryngoscopy. *Am J Otolaryngol*. 2023 May-Jun;44(3):103800. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.103800. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36905912.
11. Huang JL, Li LJ, Zhu JQ, Dou LZ, Liu YM, Ke Y, Zhao YD, Wang ML, Wang JH, Zhang QM, Ni XG. Dual-scale fusion vision transformer model for vocal cord leukoplakia risk stratification: A multicenter study. *Am J Otolaryngol*. 2026 Jan-Feb;47(1):104789. doi: 10.1016/j.amjoto.2026.104789. Epub 2026 Jan 12. PMID: 41547298.

Scanned with OKEN Scanner

Echipați pentru un viitor digitalizat, în călătoria către ZERO Erori în managementul medicamentului

Remedia, în parteneriat cu **BD Rowa™**, leader mondial în soluții automatizate pentru piața farmaceutica, cu peste 700 Roboti instalati in spitalele din intreaga lume, vă prezintă solutia: automatizarea **BD Rowa™**.

Rowa™ este un producător german de roboti pentru farmacii, înființat în 1996 si achiziționat de catre Becton Dickinson (companie din Statele Unite ale Americii) în anul 2015 pentru a isi completa portofoliul de soluții de management medical al grupului.

Robotul **BD Rowa™** ofera o cale sigură către eficientizare, folosind tehnologia germană.

Vă prezentăm câteva din avantajele oferite de către BD Rowa™:

- O soluție care economisește spațiu, resurse și timp;
- Îmbunătățirea proceselor logistice;
- Scurtarea timpilor de colectare a produselor;
- Inventariere automată;

Beneficiile asigurate de către sistemul BD ROWA™:

- Optimizează gestionarea stocurilor;
- Reduce risipa de medicamente;
- Elimină erorile de medicație;
- Îmbunătățește trasabilitatea;
- Minimizează spațiul de stocare

SHOWROOM Metalurgiei

B-dul Metalurgiei 78, Sector 4, București

+40 740 120 450

pharma-automation.ro

BD Rowa™

Scanned with OKEN Scanner

Tehnici convenționale și de învățare profundă pentru diagnoza automată și asistată de calculator a cancerului hepatic, pe baza imaginilor medicale

DELIA MITREA
Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca, Departamentul Calculatoare

SERGIU NEDEVSCHI
Universitatea Tehnică din Cluj-Napoca, Departamentul Calculatoare

RADU BADEA
Universitatea de Medicină și Farmacie „I. Hațieganu", Cluj-Napoca; Institutul Regional de Gastroenterologie și Hepatologie „O. Fodor", Cluj-Napoca

Viziunea computerizată și inteligența artificială reprezintă două coordonate importante ale soluțiilor computerizate moderne, fiind implicate în mod semnificativ în majoritatea dezvoltărilor tehnologice. În particular, metodele destinate analizei texturii combinate cu clasificatorii tradiționali, precum și tehnicile de învățare profundă au fost implicate, de-a lungul timpului, în mare măsură, în domeniul diagnozei automate și asistate de calculator, bazate pe imagini medicale și date clinice, non-imagistice și exploatate în scopul detecției și caracterizării unor afecțiuni severe, precum maladia Alzheimer, bolile hepatice difuze, bolile inflamatorii intestinale și cancerele de diferite tipuri.

Cancerul hepatic constituie o problemă semnificativă de sănătate la nivel global, fiind a șasea dintre cele mai întâlnite afecțiuni maligne, respectiv a treia cauză de deces datorată cancerelor pe plan mondial (M. Hori et al., 2025). Hepatocarcinomul (Carcinomul Hepatocelular – HCC) reprezintă tumora hepatică malignă cea mai frecventă, aceasta evoluând în ultimele stadii de ciroză, atunci când nodulii displazici se transformă în formațiuni maligne (M. Elmohr et al., 2021). Biopsia este considerată standardul de aur în ceea ce privește diagnosticarea cancerului, fiind însă o tehnică invazivă, periculoasă, putând conduce la infecții, respectiv la răspândirea cancerului în organism. Imagistica medicală, combinată cu metodele de viziune computerizată și inteligența artificială, joacă un rol fundamental în combaterea acestei probleme. În particular, ultrasonografia este considerată o metodă non-invazivă, non-iradiantă, nepericuloasă, de cost redus, repetabilă și deci adecvată monitorizării evoluției afecțiunilor severe, în particular a cancerului. Metodele bazate pe inteligența artificială joacă un rol esențial, fiind recunoscute ca unelte de succes relativ la provocările existente. Atât metodele convenționale, bazate pe textura și parametri radiomici în combinație cu clasificatori tradiționali (D. Mitrea et al., 2012), cât și metodele de învățare profundă, bazate pe rețele neuronale convoluționale (Convolutional Neural Networks – CNN), respectiv transformeri (R. Brehar, D. Mitrea et al., 2020), (C. Radu et al., 2020), (D. Mitrea, R. Brehar et al., 2023), (D. Mitrea, V. Timu et al,, 2023), au furnizat rezultate deosebite atât în ceea ce privește diagnoza automată și asistată de calculator a cancerului hepatic, cât și în ceea ce privește detecția, segmentarea și reconstrucția 3D a tumorilor hepatice, pe baza imaginilor medicale ultrasonografice (US), computer tomografice (CT).

1. Metode convenționale bazate pe analiza texturală avansată, în scopul recunoașterii HCC din imagini ultrasonografice

În ceea ce privește ***metodele convenționale bazate pe analiza texturală combinată cu clasificatori tradiționali***, am exploatat atât metode clasice de analiză a texturii, cât și metode avansate, precum Matricile de Coocurență Generalizate (Generalized Cooccurence Matrices – GCM) de ordinul doi, sau de ordin superior, fiind luate în considerare Matricea de Coocurență a Nivelurilor de Gri (Gray Level Cooccurrence Matrix – GLCM), respectiv Matricea de Coocurență a Microstructurilor Texturale (Textural Microstructure Coocurrence Matrix – TMCM, respectiv Complex Textural Microstructure Cooccurence Matrix – CTMCM). Utilizate în conjuncție cu tehnici convenționale de clasificare supervizată, acestea au fost exploatate în scopul detecției HCC pe baza imaginilor ultrasonografice, în următoarele situații: (a.) diferențierea cirozei de parenchimul cirotic pe care evoluează HCC; (b.) diferențierea HCC de parenchimul cirotic pe care acesta evoluează; (c.) diferențierea HCC de hemangiom. Performanța maximă (acuratețe de 88,71%) a rezultat în cazul

Scanned with OKEN Scanner

diferențierii HCC de hemangiom, în cazul combinării trăsăturilor texturale clasice cu cele derivate din matricea CTMCM (D. Mitrea, S. Nedevschi et al., 2018).

2. Metode bazate pe învățare profundă pentru recunoașterea HCC din imagini ultrasonografice

Ulterior, am experimentat *metode bazate pe învățare profundă*, din categoria rețelelor neuronale convoluționale (Convolutional Neural Networks – CNN), respectiv a transformerilor, în scopul recunoașterii HCC din imagini ultrasonografice, în aceeași abordare, bazată pe regiuni de interes rectangulare, extrase din imagini ultrasonografice din zona tumorală, respectiv din cea de parenchim cirotic pe care a evoluat HCC. S-au luat în considerare arhitecturi CNN de o complexitate mai mică sau mai mare, precum ResNet101, DenseNet201, InceptionV3, EfficientNet_b0, dar și ConvNextBase, din categoria transformerilor. Arhitectura EfficientNet_b0 a fost îmbunătățită prin adăugarea unui modul de tip Atrous Spatial Pyramid Pooling (ASPP), în două variante (D. Mitrea, S. Nedevschi et al., 2023), rezultând două noi versiuni ale acestei arhitecturi, EfficientNet_ASPP1, respectiv EfficientNet_ASPP2. Acest demers a avut ca scop îmbunătățirea calităților multi-rezoluție ale rețelei EfficientNet_b0. O comparație sistematizată a parametrilor de performanță datorați arhitecturilor CNN considerate este ilustrată în **Tabelul 1**, experimentele corespunzătoare fiind realizate pe două seturi de imagini ultrasonografice.

Astfel, primul set, GE7, a cuprins imagini ultrasonografice în mod B aparținând unui număr de 200 de pacienți biopsiați, afectați de HCC, fiind achiziționat prin intermediul unui aparat ultrasonografic de tip Logiq 7, considerând aceleași setări ale aparatului ultrasonografic: frecvența de 5,5 MHz, câștig (gain) 78, adâncime de 16 cm, parametrul Dynamic Range (DR) având valoarea 111. Cel de-al doilea set, GE9, a cuprins imagini ultrasonografice în mod B aparținând unui număr de 96 de pacienți biopsiați, afectați de HCC, fiind achiziționat prin intermediul unui aparat ultrasonografic Logiq 9, la o frecvență de 6 MHz, câștig (gain) 58, adâncime de 16 cm, parametrul Dynamic Range (DR) având valoarea 69. Așa cum rezultă din **Tabelul 1**, performanța maximă de clasificare a rezultat pentru setul de date GE7, în cazul arhitecturii ResNet101. Pentru setul de date GE9, valorile maxime ale acurateței și senzitivității au fost obținute pentru arhitectura DenseNet201.

Tabelul 1. Valorile parametrilor de performanță corespunzând experimentării arhitecturilor CNN în scopul recunoașterii HCC din imagini ultrasonografice

Dataset	Method	Accuracy	Sensitivity	Specificity	AuC
GE7	ResNet101	**95.9%**	**95.6%**	**91.2%**	**93.4%**
	DenseNet201	93.1%	92.8%	92.5%	93%
	InceptionV3	88.7%	88.8%	88.6%	89%
	Efficientnetb0	74.93%	72.9%	77.5%	75.2%
	Efficientnet_ASPP1	76.9%	77.4%	76.1%	76.75%
	Efficientnet_ASPP2	73.2%	72.1%	79.8%	77%
	ConvnextBase	83%	78%	88%	83%
GE9	ResNet101	78.4%	82%	75.5%	78.75%
	DenseNet201	**83.2%**	**83.5%**	82.9%	83.20%
	InceptionV3	80.39%	81.63%	79%	**86%**
	Efficientnetb0	74.32%	75.22%	73.22%	82%
	Efficientnet_ASPP1	76.2%	79.8%	73.22%	76.51%
	Efficientnet_ASPP2	67.1%	48.5%	**86.9%**	67.70%
	ConvnextBase	81%	75%	86%	80.5%

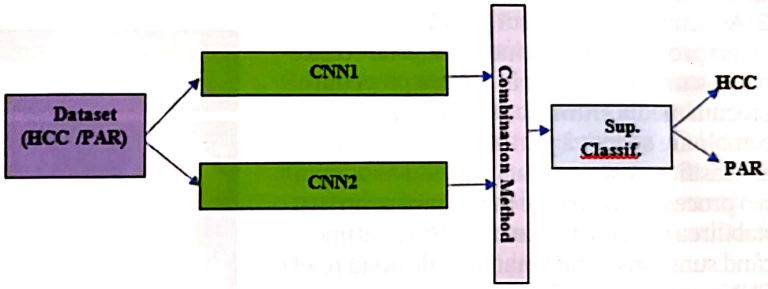


Figura 1. Combinarea a două rețele CNN la nivelul clasificatorului

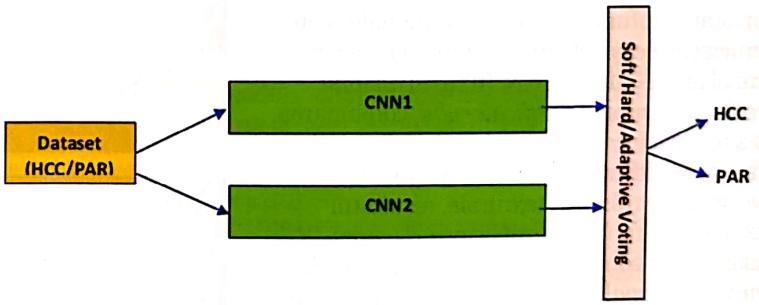


Figura 2. Combinarea a două rețele CNN la nivel decizional

Urmărind în continuare îmbunătățirea performanței de clasificare, am realizat diferite tipuri de combinații ale rețelelor CNN, precum și combinații ale metodelor de învățare profundă cu cele convenționale. În ceea ce privește *fuziunea dintre arhitecturile CNN*, s-a realizat combinarea acestora atât la nivelul clasificatorului, cât și la nivel decizional. Metoda generală de combinare a arhitecturilor CNN la nivelul clasificatorului este ilustrată în **Figura 1**. Astfel, vectorii de valori obținuți la ieșirile ultimelor niveluri convoluționale ale rețelelor CNN considerate au fost fuzionați

Scanned with OKEN Scanner

prin intermediul unei tehnici specifice (*Combination Method*), rezultatul combinării fiind furnizat la intrările unui clasificator supervizat convențional, acesta urmând să decidă clasa (HCC sau non-HCC). În ceea ce privește metodele de combinare propriu-zisă dintre vectorii de trăsături, schemele de fuziune au fost următoarele: (1.) concatenare; (2.) aplicarea unor metode de selecție a trăsăturilor, urmată de concatenare; (3.) concatenare, urmată de selecția trăsăturilor; (4.) aplicarea metodei generalizate a analizei componentelor principale (Kernel Principal Component Analysis – KPCA) urmată de concatenare; (5.) concatenare urmată de aplicarea metodei KPCA.

Metoda generală de fuziune a rețelelor CNN la nivel decizional este ilustrată în **Figura 2.** Așa cum indică această figură, vectorii de valori probabilistice obținuți la ieșirile acestei rețele sunt combinați prin diverse proceduri precum media aritmetică sau ponderată, combinare adaptivă prin intermediul unui alt clasificator supervizat, putându-se adopta și o procedură de votare majoritară pentru stabilirea clasei (HCC sau non-HCC), atunci când sunt considerate mai mult de două rețele CNN pentru a fi combinate.

În scopul fuziunii dintre metodele de învățare profundă și cele convenționale, s-au utilizat aceleași scheme de combinare ca în cazul arhitecturilor CNN. În cazul *fuziunii realizate la nivelul clasificatorului*, combinarea s-a realizat între vectorul de valori obținut la ieșirea ultimului nivel convoluțional și vectorul de trăsături texturale, rezultatul combinării fiind furnizat la intrările unui clasificator convențional. În cazul *fuziunii la nivel decizional*, combinarea s-a realizat între valorile probabilistice rezultate la ieșirile rețelei neuronale profunde, respectiv cele furnizate la ieșirile clasificatorului convențional. S-au luat în considerare următoarele trăsături texturale: statistici de ordinul întâi ale nivelurilor de gri; statistici de ordinul doi (parametrii Haralick derivați din matricea GLCM); indexul de autocorelație; statistici bazate pe muchii; statistici ale microstructurilor texturale, rezultate după aplicarea nucleelor de convoluție Laws; indexul fractal Hurst; trăsături multirezoluție, precum entropia Shannon calculată după aplicarea recursivă a transformatei Wavelet; trăsături derivate prin intermediul metodei Local Binary Pattern (LBP). În **Figura 3** este ilustrată o comparație sistematizată a performanțelor de clasificare rezultate prin aplicarea fiecărei categorii de

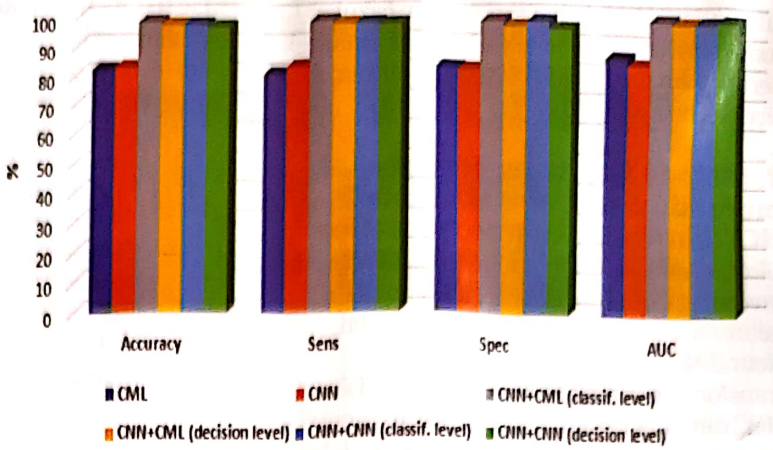


Figura 3. Compararea performanțelor de clasificare obținute prin intermediul claselor de tehnici considerate: CNN; Conventional Machine Learning – CML; combinația dintre rețelele CNN la nivelul clasificatorului și la nivel decizional; combinarea dintre CNN și CML la nivelul clasificatorului și la nivel decizional.

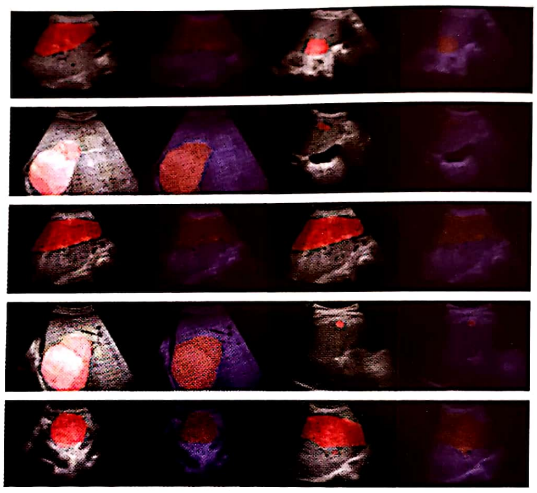


Figura 4. Segmentarea HCC din imagini ultrasonografice utilizând tehnici bazate pe CNN: coloanele 1, 3 – exemple cunoscute din setul de antrenare; coloanele 2, 4 – hărțile de confidență corespunzătoare detecției automate

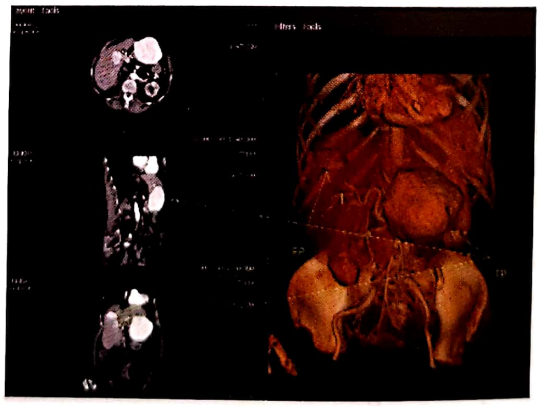


Figura 5. Modelul anatomic 3D, punând în evidență o tumoră de tip HCC

metode (tehnici convenționale – CML; tehnici bazate pe CNN; combinarea tehnicilor CNN la nivelul clasificatorului, respectiv la nivel decizional; combinarea tehnicilor CNN cu cele convenționale, atât la nivelul clasificatorului, cât și la nivel decizional. Conform acestei figuri, cele mai performante tehnici au fost cele bazate pe combinarea, la nivelul clasificatorului,

Scanned with OKEN Scanner

a arhitecturilor CNN cu metodele convenționale, urmate de combinarea, la nivelul clasificatorului, a arhitecturilor CNN, acuratețea maximă obținută prin metoda validării încrucișate (cross-validation) fiind de 98,35%. În paralel, s-au realizat demersuri pentru recunoașterea HCC prin combinarea imaginilor ultrasonografice clasice (în mod B) cu imaginile ultrasonografice îmbunătățite cu agent de contrast (Contrast Enhanced Ultrasound – CEUS), utilizându-se mai multe tehnici de combinare (D. Mitrea, R. Badea et al. 2021). Performanța maximă obținută a corespuns (acuratețe de 97,21%) combinației la nivelul clasificatorului dintre o rețea CNN DenseNet, antrenată cu imagini ultrasonografice clasice (mod B), respectiv o rețea ResNet, antrenată cu imagini de tip CEUS.

3. Metode de segmentare automată a HCC pe baza imaginilor ultrasonografice, respectiv a imaginilor CT îmbunătățite cu agent de contrast

Totodată, s-au dezvoltat metode de segmentare a tumorilor HCC pe baza imaginilor ultrasonografice. În acest scop, au fost comparate arhitecturi specifice reprezentative, bazate pe retele CNN, precum U-Net, ErfNet EDA-Net. Metodele au fost experimentate pe un set de imagini preluate cu un aparat Logiq 9, aparținând unui număr de 13 pacienți biopsiați, bolnavi de HCC. Cele mai mari performanțe au rezultat în cazul rețelei ErfNet pre-antrenate cu date din traficul rutier, rezultând o valoare maximă a metricii Intersection over Union (IoU) de 80,35% (D. Mitrea, F. Vancea et al., 2019). În **Figura 4** sunt ilustrate câteva exemple reprezentative de segmentare a tumorilor HCC pe baza imaginilor ultrasonografice. În scopul segmentării tumorilor HCC din imagini Computer Tomografice (CT), s-au experimentat metode similare, bazate pe tehnici CNN, luându-se în considerare arhitecturi precum U-Net, U-Net++, respectiv DeepLabV3. Aceste metode au fost experimentate atât pe seturi de date publice, precum LiTS și 3DIRCADb, dar și pe seturi de imagini CT preluate cu un aparat de tip Siemens Somatom Sensation 64 în cadrul laboratorului CT al Institutului Regional de Gastroenterologie și Hepatologie (IRGH) Cluj-Napoca (D. Mitrea, V. Timu et al., 2023).

Performanța maximă obținută a corespuns unui scor DICE de 80,92%, respectiv unei valori a metricii IoU de 69,55%, rezultate în cazul arhitecturii DeepLabV3. O parte din aceste tehnici au fost implicate în realizarea unui sistem software destinat asistării unei proceduri chirurgicale minim-invazive, de injectare a unor substanțe nocive în tumori HCC aflate în stadiu avansat de dezvoltare, scopul fiind acela de a ghida acul robotic pentru a detecta locația optimă de injectare, pe baza modelului anatomic 3D generat. Un exemplu de astfel de model anatomic se regăsește în **Figura 5**, fiind ilustrată tumora HCC în contextul său anatomic, în interiorul ficatului.

4. Concluzii

Atât metodele convenționale, bazate pe analiza avansată a texturii, cât și metodele bazate pe învățare profundă au condus la performanțe satisfăcătoare în ceea ce privește detecția cancerului hepatic, atingându-se valori de acuratețe de peste 95%. Metodele automate de segmentare a formațiunilor tumorale hepatice și-au demonstrat și acestea eficiența, atingându-se valori de acuratețe de peste 80%, o parte din aceste tehnici fiind experimentate în contextul unor sisteme de chirurgie asistată computerizat, minim-invazive.

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE:

1. M. Hori et al., (2025). Artificial intelligence in imaging diagnosis of liver tumors: current status and future prospects: *Abdominal Radiology*, Springer Nature 2025, 1-6. https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-025-05059-8
2. M. Elmohr et al., (2021). LI-RADS: Review and updates: *Clin Liver Dis*, 2021 (17), 108-112. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8043699/
3. D. Mitrea et al., (2012). The role of the superior order GLCM in the characterization and recognition of the liver tumors from ultrasound images: *Radioengineering*, 21 (1), 79-85.
4. D. Mitrea, S. Nedevschi, et al., (2018). Automatic Recognition of the Hepatocellular Carcinoma from Ultrasound Images using Complex Textural Microstructure Co-Occurrence Matrices (CTMCM): International Conference on Pattern Recognition Applications and Methods (ICPRAM) 2018. Online: https://www.scitepress.org/papers/2018/66521/66521.pdf
5. D. Mitrea, F. Vancea et al., (2019). Hepatocellular Carcinoma Segmentation within Ultrasound Images using Convolutional Neural Networks: 2019 IEEE 15th International Conference on Intelligent Computer Communication and Processing (ICCP), Online: https://ieeexplore.ieee.org/document/8959687?signout=success
6. R. Brehar, D. Mitrea et al., (2020). Comparison of deep-learning and conventional machine-learning methods for the automatic recognition of the hepatocellular carcinoma areas from ultrasound images: *Sensors*, 20 (11), 3085. https://www.mdpi.com/1424-8220/20/11/3085
7. D. Mitrea, R. Brehar et al., (2023). Hepatocellular carcinoma recognition from ultrasound images using combinations of conventional and deep learning techniques: *Sensors*, 23 (5). https://www.mdpi.com/1424-8220/23/5/2520
8. D. Mitrea, S. Nedevschi, M. Socaciu, R. Badea (2023). Deep Learning Techniques for Liver Tumor Recognition in Ultrasound Images. Deep Learning - Recent Findings and Researches, InetchOpen, 2023.
9. D. Mitrea, R. Badea, et al., (2021). Hepatocellular Carcinoma Automatic Diagnosis within CEUS and B-Mode Ultrasound Images Using Advanced Machine Learning Methods: *Sensors*, Vol 21, 2021.
10. C. Radu et al., (2020). Integration of real-time image fusion in the robotic-assisted treatment of hepatocellular carcinoma: *Biology*, 9 (11). https://www.mdpi.com/2079-7737/9/11/397
11. D. Mitrea, V. Timu et al., (2023). Liver Tumor Segmentation from Computed Tomography Images through Convolutional Neural Networks: 2023 9th International Conference on Systems and Informatics (ICSAI), 1-6. https://ieeexplore.ieee.org/abstract/document/10423332
12. H. S. Chatterjee, (2020). Various Types of Convolutional Neural Networks. Available online: https://towardsdatascience.com/mvarious-types-of-convolutional-neural-network-8b00c9a08a1b
13. M. Tan, Q. Le, (2020). EfficientNet: Rethinking Model Scaling for Convolutional Neural Networks: arXiv 2020, arXiv:1905.119

Scanned with OKEN Scanner

Tumoră mamară local avansată și radioterapia

ION CHRISTIAN CHIRICUȚĂ
Clinica de Radioterapie AMETHYST, Otopeni

Tumora mamară local avansată se definește ca fiind mai mare de 5 cm cu sau fără metastaze ganglionare axilare sau la nivelul ganglionilor mamari interni (stadiul IIIA-C) sau în stadiul IV dacă sunt prezente și metastaze la distanță (**Figura 1**).

Date actuale arată că 5 - 10% dintre cazurile noi de cancer mamar sunt cazurile cu tumori local avansate în stadiul III sau IV.

William Stewart Halsted a publicat în anul 1894 rezultatul aplicării mastectomiei radicale într-un studiu efectuat pe 50 de paciente. Acest tip de intervenție împreună cu multiple modificări și cu includerea chimioterapiei și hormonterapiei sunt azi incluse în conceptele elaborate și recomandate de societățile medicale.

În această prezentare ne referim la un caz concret al unei paciente de 78 de ani, care s-a prezentat într-un serviciu de ortopedie acuzând dureri la nivelul șoldului stâng. O fractură patologică a fost diagnosticată, iar examenul clinic a evidențiat o tumoră mamară hemoragică local avansată la nivelul sânului stâng (**Figura 3**).

Comisia oncologică a recomandat inițierea tratamentului hormonal și a tratamentului radiologic al tumorii mamare hemoragice și a metastazei osoase. Decizia așa-zisului TUMOR BOARD a fost luată după obținerea rezultatului imunohistochimiei și a situației receptorilor hormonali din tumora primară și din metastaza osoasă.

Tratamentul radiologic al tumorii mamare a inclus o examinare CT pentru stabilirea volumului țintă cu componentele sale și inițierea planului de iradiere. Preconizată a fost o iradiere cu fracțiuni de 2,66 Gy și aplicarea a 17 fracțiuni.

Parcursul procesului de vindecare al unui cancer mamar local avansat ce este tratat cu ajutorul unei iradieri externe este redat în **Figura 4**. Complexitatea evenimentelor induse la nivelul țesutului tumoral are loc concomitent la nivelul vascularizației, cât și la nivelul celulelor tumorale și sunt redate schematic în figurile următoare. Vascularizația tumorii primare prin iradierea fracționată este oarecum normalizată și dacă este aplicată o doză optimală poate fi chiar complet „normalizată", așa după cum se vede rezultatul final după terminarea radioterapiei. Acțiunea radiațiilor la nivelul ADN-ului tumoral produce leziuni bicatenare ireversibile astfel că o multiplicare a lor devine imposibilă. Acest lucru se poate vedea dacă comparăm aspectul macroscopic al tumorii mamare la începutul radioterapiei cu cel la câteva zile de la sfârșitul radioterapiei. În afară de cele 2 mari compartimente prezente la nivelul țesutului tumoral și anume neovascularizația tumorală și masa de celule tumorale, țesutul în sine include așa-zisul "microenvironment" în care au loc multiple alte procese care fac posibilă așa-zisa "vindecare" finală (**Figurile 4 și 5**).

La nivelul neovascularizației tumorale care prin fragilitatea vasculară este responsabilă de caracterul hemoragic al acestor tumori mamare are loc prin acțiunea radiației în doze curative o „normalizare" și apariția unei vascularizații ce nu mai prezintă caracterele inițiale ca și fragilitatea vasculară și caracterul hemoragic (**Figura 6**).

Complexitatea așa-numitului „proces de vindecare" al unei tumori mamare local avansate iradiate până la o doză totală local curativă și este redată în **Figura 8**. Multiplele „compartimente" în care au loc procese biologice induse de efectul radiațiilor sunt individual reprezentate la nivel cromozomial (*în stânga*) și la nivel celular și interstițial (*în dreapta*) (**Figura 9**).

Una dintre multiplele recomandări diagnostice și terapeutice din ghidurile actuale pentru tratamentul tumorilor mamare local avansate este reprezentată în **Figura 10**.

Incidența cancerului mamar în stadiul local avansat și supraviețuirea acestor pacienți în stadiul IIIB și IIIC sunt prezentate în **Figura 11**.

Date referitoare la modalități de iradiere a tumorilor de sân local avansate

Experiența autorilor mai sus-amintiți constă în aplicarea neoadjuvantă a radioterapiei cu 45 Gy în 25 de fracțiuni urmată de o

Scanned with OKEN Scanner

supraimpresiune de 14 Gy, combinată cu o chimioterapie preoperatorie (Paclitaxel 30mg/m2 de 3 ori săptămânal). În această combinație în 23% dintre cazurile tratate a fost obținută o remisiune clinică completă (Aebi și colab.).

În cadrul unui studiu efectuat cu 134 de pacienți în stadiul IIIA și IIIB cu un cancer mamar neinflamator a fost raportată o rată de răspuns de 78% după aplicarea unei doze totale de 45 Gy în 15 fracțiuni (Adams et al. Breast CRT 124 (3, 2010)). Pacienții au fost operați și o mastectomie însoțită și de o disecție axilară a fost efectuată la 6 săptămâni. Rata de răspuns patologic complet a fost de 15% la nivelul tumorii primare și 7,5% la nivelul ganglionilor axilari (Mladenovici et al. J BUON 22(20(2017)). În cadrul unui studiu efectuat în Germania la 315 pacienți cu un cancer mamar local avansat, cei tratați cu o radiochimioterapie neoadjuvantă simultană au avut un răspuns mai favorabil și o rată mai mare de remisiuni clinice complete (Matuschek et al. Strahlenth Onkol188(9) 2012). Un studiu clinic randomizat efectuat în China a raportat un posibil profit dacă radioterapia a fost aplicată preoperator în loc de postoperator (Xu et al. Breast J 26(10) 2020)).

În **Figura 12** este reprezentat un colaj a rezultatelor clinice din perioada anilor 1956-63 în care radioterapia acestor tumori producea radionecroze în zonele iradiate și care erau tratate printr-o chirurgie local agresivă urmata de omentoplastie, așa-numita tehnică Kiricuta. De asemenea, în **Figura 12** mai este prezentat un caz iradiat în anul 2002 și un caz recent tratat anul trecut.

Nu întotdeauna intenția și rezultatul unui tratament neoadjuvant are succesul dorit. În figura **Figura 13** este redat cazul unei paciente care a avut un mare noroc că echipa de chirurgi a reușit să ajute în final, după insuccesul radioterapiei și chimioterapiei neoadjuvante.

Un consens referitor la o procedură standardizată în ce privește radioterapia cancerului mamar local avansat nu există. Niciun ghid nu rezolvă această problemă și anume RADIOTERAPIA LA CANCERUL MAMAR LOCAL AVANSAT.

Din literatura de specialitate existența cristalizată a unui concept ce oferă un oarecare optimism nu este vizibilă. Ghidurile și recomandările diferitelor societăți naționale sau internaționale sunt defectuoase. Un succes cu ele nu este garantat. Cazuri izolate sunt raportate și rezultatele sunt greu de reprodus.

Din experiența proprie (*peste 35 de ani*) am selectat câteva cazuri tratate cu

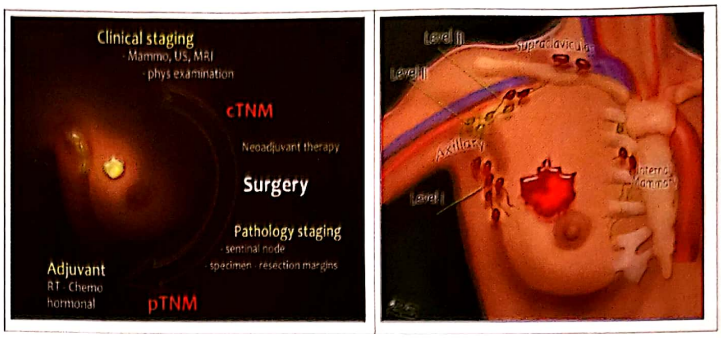


Figura 1. Recomandările actuale pentru stadializarea tumorilor mamare local avansate și tratamentul standardizat. (după Smithuis et al. Radiology Assistant. Staging and Treatment of breast cancer.)

Figura 2. Mastectomia radicală tip W S Halsted publicată în anul 1894 (stânga) și prima radioterapie efectuată de doctorul M. Chicotot la Paris, în anul 1908 (dreapta).

Figura 3. Cazul pacientei cu o tumoră mamară local avansată (neglijată 10 ani) și care la prezentare avea o singură metastază osoasă la nivelul șoldului stâng tratată local prin protezare urmată de o radioterapie paliativă (4 fracțiuni a 5 Gy).

CONCLUZIE: Carcinom mamar invaziv NST/ductal infiltrativ NOS grad Nottingham II, B5.

Tumora (componenta invaziva):
ER: 99%, int. +++; Scor Allred = 8 (pozitivitate crescuta).
PR: 70%, int. +++; Scor Allred = 8 (pozitivitate crescuta).
Martori interni E si P: pozitivi.
Ki67 este aproximativ 25%.
E-Cadherin : pozitiva.
HER2 = 2 + ; Obs : Echivoc - Testare HER2 efectuata automat cu aparatul Ventana.

Scanned with OKEN Scanner

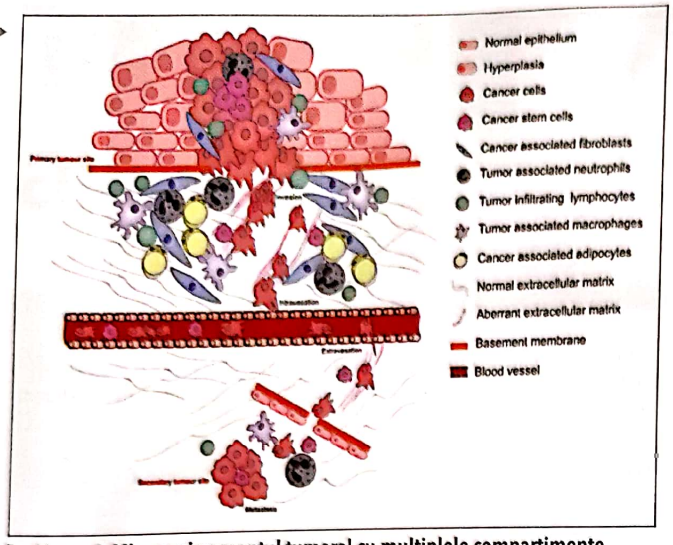


Figura 4. Microenvironmentul tumoral cu multiplele compartimente și componente celulare ce definesc un țesut tumoral. (tumora în sine, caracterul infiltrativ local și invazia vasculară și interstițială).

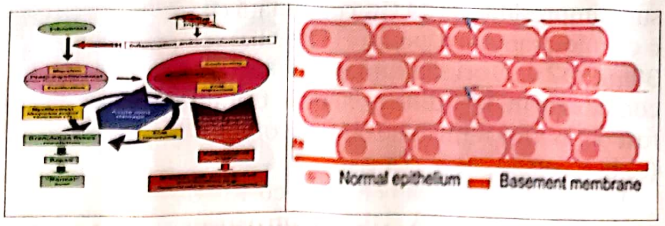


Figura 5. Compartimentul interstițial tisular în care se desfășoară multiple procese de remodelare la nivel tisular și care fac posibilă „vindecarea" finală în care fibroza și cicatrizarea asigură o stabilitate tisulară. Membrana bazală este complet restabilită.

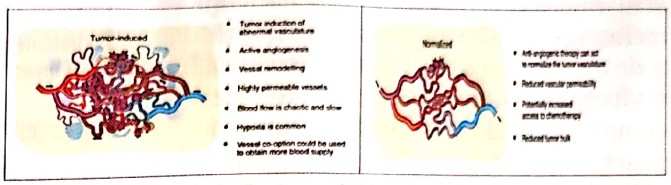


Figura 6. Neovascularizația „tumorală" înainte de iradiere (stânga) și cea "normalizată" după terminarea radioterapiei (în dreapta).

Figura 7. Tumora mamară local avansată; a) la prima iradiere, b) la câteva zile după ultima iradiere.

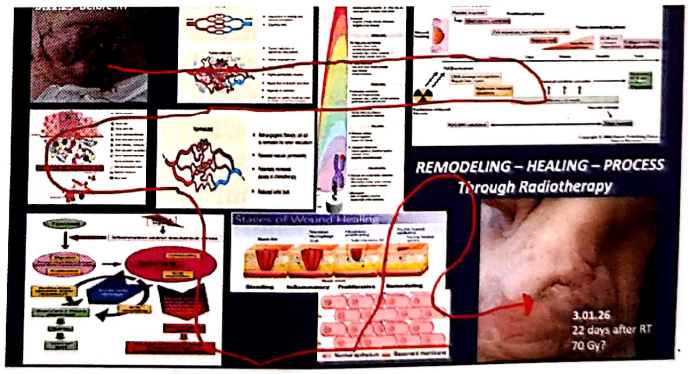


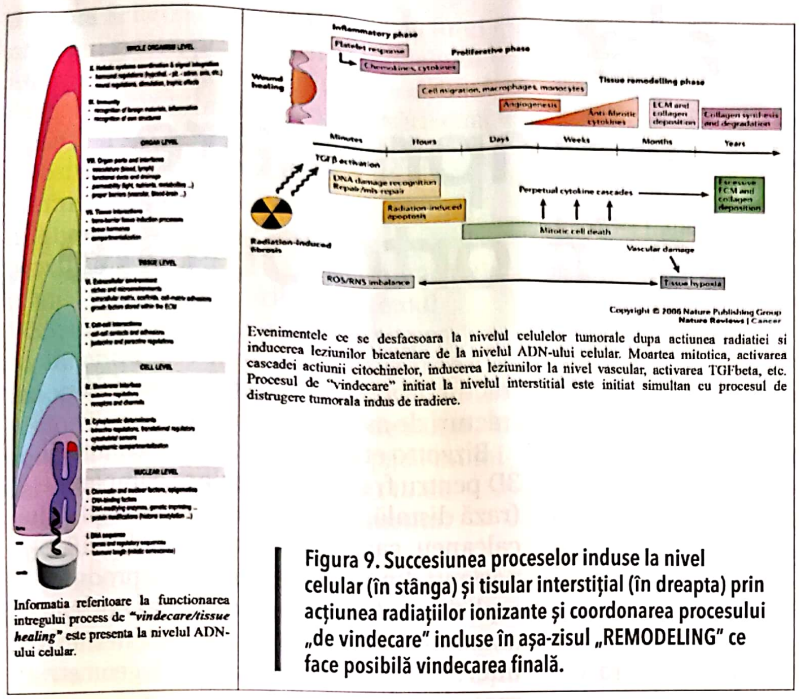
Figura 8. Complexitatea așa-numitutlui „proces de vindecare" a unei tumori mamare local avansate iradiate până la o doză totală local curativă.

un concept unitar în ce privește stabilirea volumului țintă și tehnica de iradiere utilizată. În toate cazurile volumul țintă cuprindea tumora primară și ariile ganglionare axilare și mamaria internă ipsilaterală. O doză totală de 70 Gy a fost aplicată în seria principală de 50 Gy și o supraimpresiune la nivelul tumorii primare ce a ajuns chiar și până la 22 Gy în fracțiuni de 2 Gy fiind posibilă. Două din aceste cazuri sunt prezentate și exemplificate în **Figura 12**. Un al treilea caz este cel al unei paciente în vârstă de 87 de ani care a neglijat ani de zile o tumoră mamară care la prezentare infiltra peretele toracic și ajungea chiar până la pericard (**Figura 14**). Fiind în perioada restricțiilor din Covid tratamentul a fost aplicat utilizând fracțiuni mai mari de 2 Gy și o doză totală echivalentă cu 60 Gy a putut fi aplicată. Ultimele 2 fracțiuni planificate (pentru a ajunge la doza echivalentă biologică de 70 Gy) nu au mai fost aplicate, pacienta refuzând să le primească. Urmarea firească a fost că la un relativ scurt interval de la ultima iradiere aplicată tumora și-a făcut din nou apariția, dar acum sub o formă extrem de agresivă, după cum se vede în **Figura 15**.

Concluzii

O radioterapie externă aplicată la nivelul tumorii mamare local avansate și a ganglionilor axilari și mamari interni ipsilaterali în fracțiuni bine stabilite și până la o doză echivalentă cu 70 Gy în fracționare de 2 Gy pe fracțiune face posibilă un control tumoral local fără efecte secundare la nivelul plămânului și a tegumentelor. Întreruperea așa-zisului tratament local sau/și împărțirea în două perioade cu o pauză între ele sunt cel mai mare rău ce îl poți oferi unei paciente. Recidiva sau mai bine spus recăderea este mai agresivă local decât tumora inițială.

Scanned with OKEN Scanner



Informatia referitoare la functionarea intregului process de ***"vindecare/tissue healing"*** este presenta la nivelul ADN-ului celular.

Evenimentele ce se desfacsoara la nivelul celulelor tumorale dupa actiunea radiatiei si inducerea leziunilor bicatenare de la nivelul ADN-ului celular. Moartea mitotica, activarea cascadei actiunii citochinelor, inducerea leziunilor la nivel vascular, activarea TGFbeta, etc. Procesul de "vindecare" initiat la nivelul interstitial este initiat simultan cu procesul de distrugere tumorala indus de iradiere.

Figura 9. Succesiunea proceselor induse la nivel celular (în stânga) și tisular interstițial (în dreapta) prin acțiunea radiațiilor ionizante și coordonarea procesului „de vindecare" incluse în așa-zisul „REMODELING" ce face posibilă vindecarea finală.

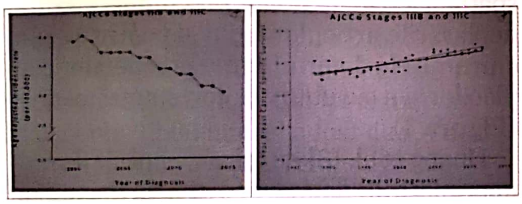


Figura 10. Recomandările pentru diagnosticul, stadializarea și fluxul terapeutic în cancerul mamar local avansat. (Aebi St. et al. Locally advanced breast cancer. The Breast. Volume 62, Supplement 1S58-S62March 2022)

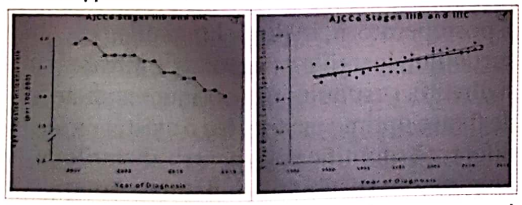


Figura 11. Scăderea incidenței cazurilor de cancer mamar local avansat (stânga) și creșterea supraviețuirii la pacienții în stadiile IIIB și IIIC. (Aebi St. et al. Locally advanced breast cancer. The Breast. Volume 62, Supplement 1S58-S62March 2022)

Figura 12. Rezolvarea chirurgicală a unei radionecroze cu ajutorul omentoplastiei (1963) (rândul de sus), rezultatul radioterapiei externe cu aplicarea unei doze totale de 72 Gy în fracțiuni de 2 Gy, iradiere efectuată în anul 2002 (rândul de jos) și rezultatul unei iradieri efectuate cu tehnica IMRT în fracțiuni de 2,66 Gy până la o doză echivalentă de 70 Gy, iradiere efectuată în anul 2025 (rândul de sus, în mijloc).

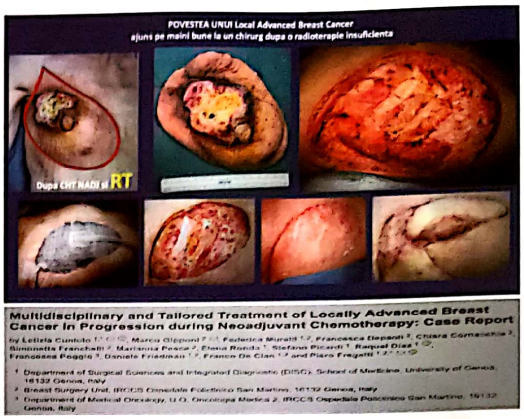


Figura 13. Cuniolo et al. Multidisciplinary and tailored treatment of locally advanced breast cancer in progression during neoadjuvant chemotherapy: case report. Curr Oncol. 2024 May 16;31(5):2856–2866. doi: 10.3390/curroncol31050217

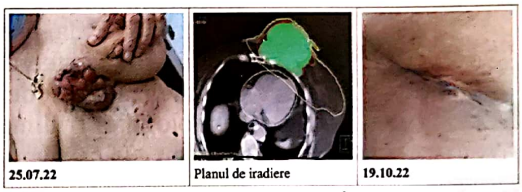


Figura 14. Evoluția clinică a unui caz de cancer mamar local avansat la care nu a putut fi aplicată o doză totală echivalentă 70 Gy. Pacienta nu a mai acceptat ultimele 2 fracțiuni.

Figura 15. Situația clinică dupa întreruperea și nefinalizarea tratamentului preconizat. Recidivă locală.

REFERINȚE::

1. Aebi St. et al. Locally advanced breast cancer. *The Breast.* 62(1), pg 58-62, 2022
2. Robin Smithuis, Janneke de Bes and Anneke Zeillemaker. Radiology Assistant - Staging and Treatment of Breast Cancer. *Department of Radiology and Surgery of the Alrijne hospital, Leiderdorp in the Netherlands.* 2020.
3. Kiricuta I. The use of the omentum in plastic surgery. Pergamon Press 1980.
4. Cuniolo et al. Multidisciplinary and tailored treatment of locally advanced breast cancer in progression during neoadjuvant chemotherapy: case report. *Curr Oncol.* 2024 May 16;31(5):2856-2866. doi: 10.3390/curroncol31050217
5. Adams S, et al. Preoperative concurrent paclitaxel-radiation in locally advanced breast cancer: pathologic response correlates with five-year overall survival. *Breast Cancer Res Treat,* 124 (3)(2010), pp. 723-732
6. Mladenovic J, S. et al. Tumor response and patient outcome after preoperative radiotherapy in locally advanced non-inflammatory breast cancer patients. J BUON, 22 (2)(2017), pp. 325-333
7. Matuschek C, E. et al. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission: results of a multivariate analysis, *Strahlenther Onkol,* 188 (9)(2012), pp. 777-781
8. Xu Y., X. Hu, L. Zhou, Y. Zhao. Effect of sequencing of preoperative systemic therapy on patients with locally advanced breast cancer. *Breast J,* 26 (10)(2020), pp. 1987-1994

Scanned with OKEN Scanner

Noi progrese ale tehnologiilor de imprimare tridimensionale în ortopedie

FLAVIU MOLDOVAN
Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" din Târgu Mureș
Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38, 540139 Târgu Mureș, România

TIBERIU BĂȚAGA
Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade" din Târgu Mureș
Str. Gheorghe Marinescu, Nr. 38, 540139 Târgu Mureș, România

Rezumat

Noile tehnologii digitale tridimensionale (3D) revoluționează practica din ortopedia clinică, permițând fabricarea unor structuri anatomice de orice complexitate în doar câteva ore. Cu suportul acestor tehnologii chirurgia cazurilor complexe poate fi mult mai precisă, mai rentabilă și mai ușor de efectuat. În acest studiu se elaborează un model general de integrare a tehnologiilor tridimensionale în ortopedie pe baza căruia se poate personaliza tratamentul chirurgical ortopedic, iar aplicațiile cuprind: planificarea preoperatorie, simularea chirurgicală, instrumentarea specifică pacientului, implanturi, bioprinting, protetică, orteze.

1. Introducere

Odată cu apariția tehnologiei de imprimare tridimensionale (3D), chirurgii au început să aplice această tehnologie inovativă în aproape toate domeniile chirurgiei ortopedice. Principiile de bază ale tehnologiilor tridimensionale cuprind imagistica, proiectarea, simularea numerică și imprimarea. Tomografiile computerizate și imagistica prin rezonanță magnetică a pacienților sunt utilizate pentru reconstrucții 3D și realizarea de obiecte fizice. Aplicațiile cuprind: planificarea preoperatorie, simularea chirurgicală, instrumentarea specifică pacientului, implanturi, bioprinting, protetică, orteze.

Crearea vizualizărilor 3D ale anatomiei sau replici anatomice 3D exacte pentru asistarea chirurgilor constituie revoluționarea planificării preoperatorii pentru multe proceduri ortopedice, de la cazuri de traume complexe la chirurgie ortopedică electivă. Chung et al. [1] au fost primii care au raportat utilizarea tehnologiilor de imprimare 3D pentru vizualizarea preoperatorie la planificarea unei fracturi calcaneale și, ulterior, 4 fracturi tibiale distale complexe și 13 fracturi de avulsie maleolară.

Bizzotto et al. [2] au folosit tehnologii 3D pentru fracturi articulare complexe (rază distală, cap radial, platou tibial, talus, calcaneu, cap humeral și glenoid) a 102 pacienți din 6 spitale. Au fost reproduse replicile tridimensionale ale oaselor, cu anatomia exactă a fracturii. Acestea au fost ulterior folosite pentru a stabili geometria spațială a fragmentelor precum și deplasările articulare, dar și pentru a ajuta chirurgul la determinarea preoperatorie a plăcilor și a șuruburilor corespunzătoare (**Figura 1**).

Huang et al. [3] au folosit tehnicile de imprimare 3D pentru gestionarea fracturilor de platou tibial, evaluând rezultatele de fixare în funcție de abaterile de plasare a șuruburilor între traiectoriile preoperaționale și postoperatorii, inclusiv lungimile șurubului, locațiile punctului de intrare și direcția șurubului. Au obținut rezultate de fixare optime exacte. Nu a existat nicio diferență semnificativă pentru abaterile de lungime ale șurubului, punctul de intrare și unghiul de proiecție între traiectoriile șuruburilor ideale și cele reale [4].

Giannetti et al. au comparat rezultatele după reducerea minim invazivă și fixarea internă cu și fără utilizarea imprimării 3D pentru pacienții cu fracturi de platou tibial deplasate, în 40 de cazuri consecutive de adulți, dintre care 16 cazuri au fost evaluate prin modele 3D preoperatorii și intraoperatorii, în timp ce 24 de cazuri au fost evaluate doar prin imagini CT. În cazul folosirii imprimării 3D s-a constatat o reducere semnificativă a timpului chirurgical, a pierderilor de sânge și a expunerii la radiații. Nu au existat complicații, iar rezultatele funcționale au fost echivalente [5].

Vaishya et al. au tratat un bărbat în vârstă de 36 de ani, cu fractură tibială

Scanned with OKEN Scanner

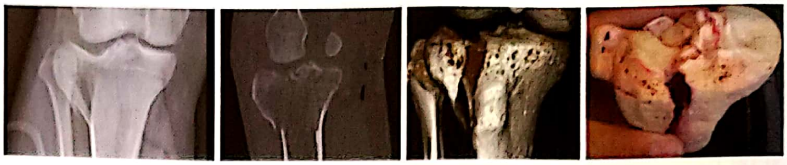
dreaptă Schatzker de tip II în urma unui accident rutier, prin folosirea modelului imprimat 3D pentru stabilirea modelului de fractură și localizarea amplasării exacte a plăcii și a traiectoriilor șuruburilor. Folosirea modelului imprimat 3D a permis constatarea că fractura necesită un șurub suplimentar deasupra capătului proxim al plăcii pentru a fixa fragmentele în mod adecvat. S-a utilizat sistemul LISS, împreună cu un șurub spongios suplimentar de 7 mm, pentru a realiza o reducere anatomică cu o disecție minimă a țesuturilor moi și a pierderilor de sânge. În acest fel chirurgul poate arăta pacientului care este planul preoperator, iar toate acestea presupun un cost suplimentar minim [6].

Yang et al. au studiat osteotomia asistată de imprimarea 3D pentru tratamentul fracturilor de platou malunitat la 7 pacienți. Datele din imaginile CT au fost utilizate pentru reconstrucția 3D. S-au studiat 7 fracturi dintre care 3 de tip I, 1 de tip II și 3 de tip III, în conformitate cu clasificarea Schatzker. Colapsul median al platoului tibial lateral a fost de 9,4 mm (între 4 mm și 12 mm). Tehnologia de imprimare 3D a fost utilă în planificarea și realizarea cu exactitate a osteotomiei, a redus riscul de deformări postoperatorii, a redus pierderea de sânge intraoperator și a scurtat timpul chirurgical [7].

Din analiza literaturii de specialitate se poate constata că noile tehnologii digitale tridimensionale revoluționează practicile clinice ortopedice, permițând fabricarea unor structuri complexe în doar câteva ore. Aceste tehnologii fac intervențiile chirurgicale pentru cazuri complexe mai precise, mai rentabile, dar și mai ușor de efectuat.

Noile tehnologii digitale tridimensionale (3D), incluzând imagistica 3D, designul, simularea numerică și imprimarea, au un potențial valoros dacă sunt integrate și aplicate eficient în practica clinică. Primul și cel mai important pas este achiziția de date exacte de imagine. Datele obținute sunt apoi importate și prelucrate de pachete software de procesare a imaginilor specializate, cu scopul de a identifica și extrage informații specifice despre țesuturi.

Obiectivele cercetării: Să elaboreze un model general de integrare a tehnologiilor tridimensionale în ortopedie pe baza



a) b) c) d)

Figura 1. a) Raxe X, b) Scn CT, c) Imagine 3D, d) Replica fracturii platoului tibial

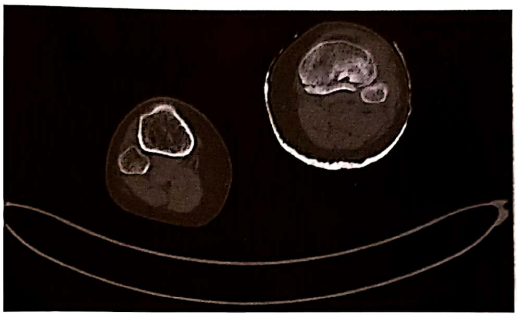


Figura 2. O imagine felie de tomografie computerizată a membrelor inferioare constând din pixeli bidimensionali și voxeli tridimensionali. Cu cât numărul de pixeli sau voxeli este mai mare, cu atât rezoluția este mai mare. Diferite tipuri de țesuturi corespund tonurilor de gri diferite

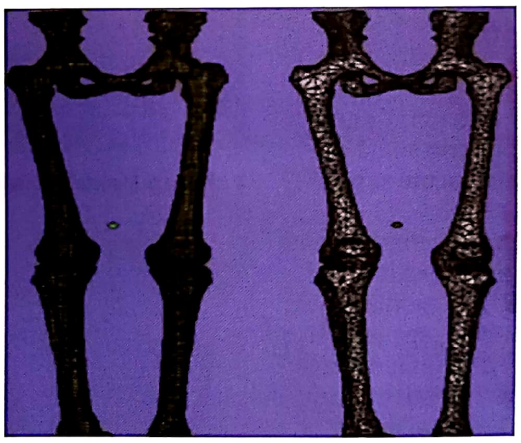


Figura 3. Reprezentare geometrică a extremităților inferioare folosind triunghiuri [8].

Figura 4. Implanturi de înlocuire totală a genunchiului, asistate de computer: componentă femurală (A), polietilenă (B) și tavă tibială (C) [8].

căruia se poate personaliza tratamentul chirurgical ortopedic.

Ipoteza cercetării: Calitatea tratamentului chirurgical este îmbunătățită prin personalizarea acestuia cu ajutorul tehnologiilor 3D.

2. Material și metodă

Deși literatura științifică prezintă aplicații ale tehnologiei de imprimare

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

3D [8], în care se face referire la unele produse informatice, nu există o abordare sistematică care să prezinte succesiunea integrării tehnologiilor 3D pentru domeniul general al aplicațiilor medicale și pe baza căruia să se poată particulariza planificarea preoperatorie și producerea unui model 3D soft pentru personalizarea tratamentului chirurgical.

Pornind de la această constatare și explorând aplicațiile tehnologiilor 3 D în chirurgie, am elaborat etapele de integrare a tehnologiilor tridimensionale în ortopedie.

(1) Imagistica tridimensională și achiziția de imagini

Imagistica tridimensională constă în utilizarea diferitelor tehnici disponibile, inclusiv tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică și ecografie, care pot furniza date brute pentru a fi utilizate ulterior în 3 dimensiuni.

După finalizarea imaginilor 3D, sunt extrase informațiile utile. Fiecare imagine constituie o colecție de tonuri gri diferite care sunt reprezentate printr-o sumă de pixeli sau voxeli, altfel cunoscute sub numele de rezoluție.

De exemplu, în tomografia computerizată (**Figura 2**), tonurile de gri sunt exprimate în unități Hounsfield (HU). În mod implicit, aerul corespunde la -1024 HU, apa la 0 HU și orice metal la 3072 HU. Astfel, materialele foarte dense au valori mari și sunt afișate în alb, în timp ce materialele mai puțin dense au valori mai mici și sunt afișate în negru. Dacă valoarea pragului este variată, materialele de densități diferite vor ieși în evidență, permițând diferențierea precisă a țesuturilor componente ale scanării tomografiei computerizate. Acest proces de identificare și clasificare a țesuturilor se numește segmentare, care constă în izolarea tuturor pixelilor componentei de interes.

(2) Design tridimensional

Odată ce procesul de segmentare este complet, algoritmii specifici traduc informațiile spațiale ale pixelilor și/ sau voxelilor în geometria 3D specifică, conținând puncte, linii și suprafețe specifice. Acest proces este cunoscut sub numele de CAD, în care geometria 3D este de obicei reprezentată de triunghiuri (**Figura 3**).

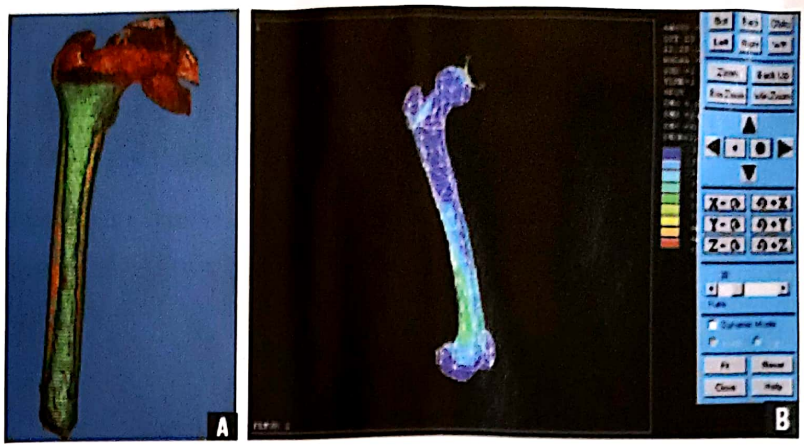
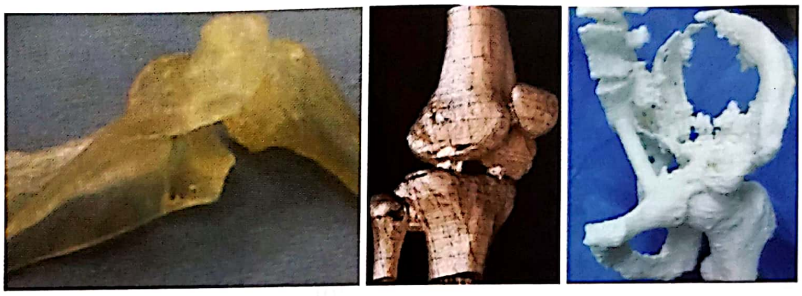


Figura 5. Reprezentarea tridimensională a zonelor spongioase și corticale ale femurului (A). Analiza cu element finit a modelului femural în care eforturile sunt reprezentate prin diferite culori (B) [8].



a) b) c)

Figura 6. Modele anatomice: a) o parte a umărului; b) genunchi; c) tumoare pelvină [8]

Astfel, funcțiile de proiectare CAD pot fi aplicate pentru simulări chirurgicale virtuale (măsurători, tăieturi, modificări de geometrie, proceduri) sau pentru crearea de implanturi, instrumente și dispozitive medicale specifice anatomiei (**Figura 4**).

(3) Simulări numerice tridimensionale

Pe baza procesului anterior de segmentare, diferite țesuturi anatomice sunt diferențiate și transferate într-un mediu CAD, ca diferite entități geometrice 3D. Ca atare, ele pot fi transferate cu ușurință într-un mediu de analiză cu elemente finite – o tehnică de simulare numerică bazată pe calculator care permite studierea comportamentului sistemelor fizice (de exemplu, structuri osoase). În acest mediu, se pot atribui proprietăți materiale diferitelor structuri. În exemplul din **Figura 5.A**, prin procesul de segmentare au fost identificate zonele spongioase și corticale ale femurului. Următoarea etapă a studiului constă în aplicarea forțelor dorite și studierea variației tensiunilor în structura în cauză (**Figura 5.B**).

Scanned with OKEN Scanner

(4) Imprimarea tridimensională (prototipare rapidă sau fabricație aditivă)

Imprimarea tridimensională poate consta în replici ale anatomiei pacientului, fabricarea de instrumente chirurgicale sau implanturi personalizate. Acest procedeu constituie un mod rapid și precis de dezvoltare a unui obiect 3D prin construirea unor straturi subțiri succesive de materie primă. Obiectele sunt produse din fișiere digitale 3D, odată ce au fost proiectate cu CAD și simulate prin analiză cu elementele finite. De obicei, se pot construi modele de complexitate ridicată în câteva ore, reducând semnificativ ciclul de dezvoltare a produsului (**Figura 6**).

Sistemele recente de imprimare 3D pot combina mai multe materiale, culori și texturi. Imprimarea tridimensională utilizează mai multe tehnici de fabricație consacrate, cum sunt: *stereolitografia* (folosește rășini polimerice lichide fotosensibile, care sunt întărite și solidificate cu raze laser ultraviolete), *fabricarea prin laminare* (folosește straturi de hârtie, plastic sau laminate metalice care sunt topite sub căldură și presiune), *depunerea prin condensare* (încălzește și extrudează mărgele mici din materiale termoplastice topite) și *sinterizarea laser selectivă* (folosește granule de pulberi termoplastice, metalice, ceramice sau de sticlă care sunt topite și lipite de raze laser de mare putere). De asemenea, implică o multitudine de tehnologii experimentale în curs de dezvoltare, cum ar fi topirea cu fascicul de electroni (folosește un fascicul de electroni controlat de calculator în vid care topește și creează legături într-o pulbere metalică, care poate fi și titan). Fiecare dintre tehnicile expuse pot fi folosite pentru aplicații clinice diferite și pentru producerea de modele anatomice, ghiduri chirurgicale sau chiar implanturi.

(5) Bioprinting

Bioprinting-ul este definit ca fabricarea și asamblarea materialelor biologice, cum ar fi molecule, biomateriale (inclusiv schele), celule și țesuturi, pentru a îndeplini una sau mai multe funcții biologice. Bioschelele tipărite în trei dimensiuni sunt utilizate în studii de laborator pentru multe afecțiuni ortopedice. Imprimantele 3D pot produce modele de molecule mari. Există „mașini de fabricare a moleculelor"

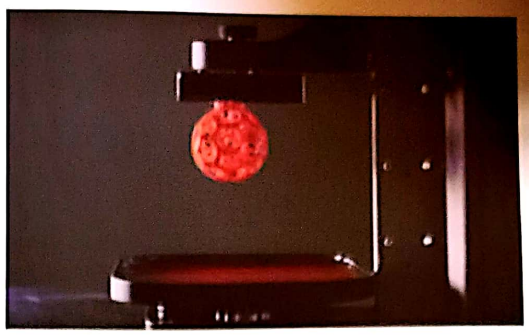
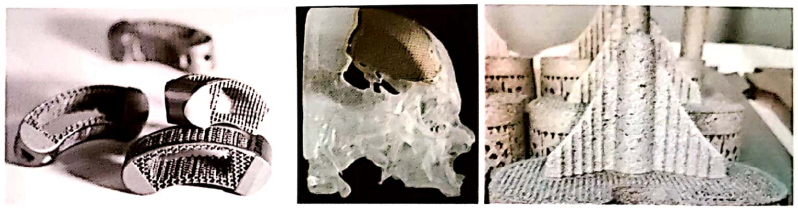
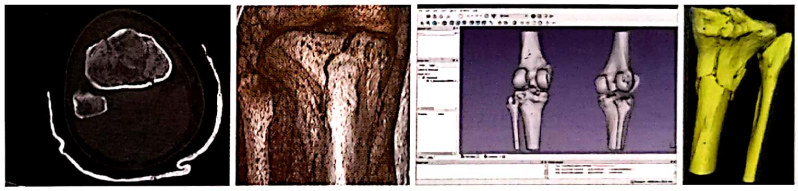


Figura 7. Mașini pentru fabricarea moleculelor [10]



a) b) c)

Figura 8. a) implanturi pentru coloana vertebrală; b) înlocuiri de oase deteriorate; c) purtători sensibili conectați IoT [11]



a) b) c) d)

Figura 9. Imagini a) DICOM și b) RadiAnt ale pacientului inclus în studiu: NG (49 ani) – piciorul drept – fractură Schatzker tip VI; c) Prelucrarea modelului obținut cu Democratiz3D; d) Vedere reconstrucție de detaliu prelucrată Invesalius

care sintetizează molecule organice prin sudarea a peste 200 de „blocuri de construcție" pre-fabricate și apoi imprimarea 3D a miliardelor de combinații de compuși organici (**Figura 7**).

Sunt fabricate implanturi pentru coloana vertebrală (**Figura 8.a**), dar și alte implanturi ortopedice, care folosesc modele 3D virtuale ale feței pacientului, care au funcțiuni de ghid pentru construcția de implanturi ce înlocuiesc oasele deteriorate (**Figura 8.b**), precum și analiza computerizată a colectării de date intraoperatorii și postoperatorii prin intermediul purtătorilor sensibili conectați la IoT (**Figura 8.c**).

Integrarea tehnologiilor tridimensionale în vederea modelării ortopedice

Tehnologiile menționate anterior fac parte dintr-un proces integrat. Achiziția datelor exacte din imagini este primul și cel mai

important pas. În prezent, majoritatea scanerelor medicale convenționale pot fi utilizate pentru a furniza date de imagistică medicală în format DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine).

Datele obținute trebuie apoi importate și prelucrate de pachete software specializate pentru procesarea imaginilor, cu scopul de a identifica și extrage informații specifice despre țesuturi. Ulterior, modelarea CAD permite proiectarea obiectelor personalizate (adică implanturi personalizate și dispozitive medicale). Modelarea cu ajutorul analizei elementelor finite permite simularea și validarea numerică a obiectelor proiectate.

Prototiparea rapidă sau fabricația aditivă, ambele cunoscute în mod curent ca imprimarea 3D, pot construi obiectele proiectate și simulate în descrierile anterioare.

3.Rezultate

Etapele de integrare a tehnologiilor tridimensionale în ortopedie elaborate în cadrul acestei cercetări descriu succesiunea de integrare a tehnologiilor 3D pentru domeniul general al aplicațiilor medicale chirurgicale ortopedice, pe baza căreia se poate personaliza tratamentul chirurgical ortopedic. Acestea constituie un document sintetic pe baza căruia se pot elabora strategii de concepere a unor tratamente chirurgicale personalizate, cum ar fi: planificarea preoperatorie, simularea chirurgicală, instrumentarea specifică pacientului, implanturi, bioprinting, protetică, orteze.

Cadrul general al etapelor de integrare a tehnologiilor tridimensionale în ortopedie poate fi particularizat în continuare pentru identificarea soluțiilor software și testarea acestora la modelarea virtuală de segmentare și reconstrucție 3D în planificarea preoperatorie a tratamentelor chirurgicale personalizate. Spre exemplu, un studiu recent al autorilor [9] propune soluții software referitoare la investigarea fracturilor de platou tibial. Având ca date de intrare (**Figura 9**): a) extrase din fișierele DICOM și b) analiza fișierelor DICOM cu softul RadiAnt DICOM Viewer https://www.radiantviewer.com/ ale fracturilor, sunt folosite programele software c) Democratiz3D [12] și d) Invesalius [13] pentru planificarea preoperatorie.

Implicațiile studiului în domeniu constau în sistematizarea fluxului de integrare a tehnologiilor tridimensionale în ortopedie, un instrument util pentru chirurgii ortopezi care au posibilitatea să elaboreze strategia de planificare a unui traseu de tratament chirurgical personalizat.

4. Concluzii

Sistematizarea abordării de integrare a tehnologiilor 3D deschide noi perspective de cercetare către construcția de ghiduri care să permită eliminarea oricăror surse de eroare și care, în acest fel, vor potența optimizarea rezultatelor pacientului și vor minimiza complicațiile.

Aplicarea unor astfel de instrumente de ghidare specifice pacientului poate face intervenția chirurgicală mai precisă, mai rentabilă și posibil mai ușoară în cazuri complexe.

Se poate concluziona că modelarea virtuală cu ajutorul calculatorului și producția fizică de replici anatomice și ghiduri pot fi combinate după cum este necesar, oferind numeroase avantaje pentru realizarea terapiei personalizate.

Crearea vizualizărilor 3D ale anatomiei sau replici anatomice 3D identice organelor reale care asistă chirurgii constituie revoluționarea planificării preoperatorii pentru multe proceduri ortopedice, de la diferite cazuri de traumatism complex și până la chirurgia ortopedică electivă.

BIBIOGRAFIE:

1. Chung KJ, Hong DY, Kim YT et al. Preshaping plates for minimally invasive fixation of calcaneal fractures using a real-size 3D-printed model as a preoperative and intraoperative tool, *Foot Ankle Int*, 2014, 35(11): 1231-1236.
2. Bizzotto N, Tami I, Santucci A et al. 3D Printed replica of articular fractures for surgical planning and patient consent: a two years multi-centric experience, *3D Printing in Medicine*, 2016, 2(2): 1-6.
3. Huang H, Hsieh MF, Zhang G et al. Improved accuracy of 3D-printed navigational template during complicated tibial plateau fracture surgery, *Australas Phys Eng Sci Med*, 2015, 38(1): 109-117.
4. Huang H, Zhang G, Ouyang H et al. Internal fixation surgery planning for complex tibial plateau fracture based on digital design and 3D printing, *J South Med Univ*, 2015, 35(2): 218-222.
5. Giannetti S, Bizzotto N, Stancati A et al. Minimally invasive fixation in tibial plateau fractures using an pre-operative and intra-operative real size 3D printing, *Injury*, 2017, 48(3): 784-788.
6. Vaishya R, Vijay V, Vaish A et al. Three-dimensional printing for complex orthopedic cases and trauma: a blessing, *Apollo Medicine*, 2018, 15(2): 51-54.
7. Yang P, Du D, Zhou Z, et al. 3D printing-assisted osteotomy treatment for the malunion of lateral tibial plateau fracture, *Injury*, 2016, 47(12): 2816-2821.
8. Papagelopoulos PJ, Koutsouradis P, Akellariou VI et al. Three-dimensional Technologies in Orthopedics, *Orthopedics*, 2018, 41(1): 12-20.
9. Moldovan F, Bățagă T. Use of a virtual 3D software for planning of tibial plateau fracture reconstruction and personalization of the surgical treatment, International Congress for Students, Young Physicians and Pharmacists Marisiensis, 24th editon, 25th 29th March 2020, Acta Marisiensis. Seria Medica, 2020, 66 (Suppl 3): 41.
10. **** https://www.youtube.com/watch?time_continue=18&v=UpH1zhUQY0c
11. **** https://www.ge.com/additive/press-releases/reimagining-knee-replacements-additive-technology-and-artificial-intelligence
12. **** https://www.embodi3d.com/democratiz3D/
13. **** https://invesalius.github.io/

Scanned with OKEN Scanner

CALMEAZĂ EFICIENT

DURERILE ÎN GÂT, IRITAȚIA GÂTULUI ȘI TUSEA ASOCIATĂ[1-5]

Strepsils Intensiv Miere și Eucalipt fără zahăr 8,75 mg pastile: Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani: o pastilă dizolvată lent în gură, la interval de 3-6 ore, după cum este necesar. Maximum 5 pastile într-un interval de 24 de ore. Se recomandă administrarea acestui medicament timp de maximum trei zile.[1]

Referințe: 1. RCP Strepsils Intensiv Miere și Eucalipt fără zahăr 8,75 mg pastile; 2. Burova N. et al. "Improvements in throat function and qualities of sore throat from locally applied flurbiprofen 8.75 mg in spray or lozenge format: findings from a randomized trial of patients with upper respiratory tract infection in the Russian Federation." Journal of pain research vol. 11 1045-1055. 1 Jun. 2018, doi:10.2147/JPR.S149331; 3. Schachtel B. et al. "Evidence of the relief of upper respiratory symptoms with flurbiprofen 8.75 mg lozenge", Abstract științific publicat în anul 2015 în cadrul ACCP Global Conference on Clinical Pharmacy, disponibil la https://www.accp.com/docs/meetings/abstracts/2015_global.pdf (accesat ianuarie 2025); 4. Schachtel B. et al. "Qualities of Sore Throat Index (QuaSTI): measuring descriptors of sore throat in a randomized, placebo-controlled trial." Pain management vol. 8.2 (2018): 85-94. doi:10.2217/pmt-2017-0041; 5. Bychkova V. et al. Rapid, clinically meaningful relief from sore throat symptoms with flurbiprofen 8.75 mg delivered as a lozenge or spray. Int J Clin Pharm (2017) 39:208-341.

reckitt
Reckitt Benckiser (România) S.R.L.
Bd. Iancu de Hunedoara, Nr. 48,
Clădirea Crystal Tower, Et. 11, Sector 1,
București, România

Acesta este un material promoțional destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
Acest medicament conține flurbiprofen și se eliberează fără prescripție medicală. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pe care îl regăsiți pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România http/www.anm.ro.
RT-M-AqjZAt

Scanned with OKEN Scanner

Superioritatea flurbiprofenului în reducerea inflamației și durerii faringiene: perspective bazate pe dovezi

NICOLETA-MIRELA BLEBEA
Șef lucrări dr. farmacist specialist farmacie clinică
Disciplina Farmacoterapie, Facultatea de Farmacie
Universitatea „Ovidius" Constanța

Contextul durerii în gât - cauze frecvente, impact asupra pacientului și nevoia de tratament simptomatic

Durerea în gât este simptomul care apare în contextul unei inflamații sau infecții la nivelul faringelui sau al laringelui. Faringita reprezintă inflamația faringelui însoțită sau nu de inflamația amigdalelor, fiind raportat și ca unul dintre cele mai frecvente motive pentru care pacientul solicită asistență medicală și consiliere farmaceutică [1]. Durerea în gât este cel mai frecvent tip de durere acută, un simptom care cuprinde o senzație dureroasă, de zgârietură și arsură în gât. Este cel mai adesea de etiologie infecțioasă [1,2,3]. În peste 80-90% dintre cazurile la adulți și majoritatea cazurilor la copii, etiologia este virală: rinovirusuri (20%), coronavirusuri (peste 5%), adenovirusuri (5%), virusuri gripale și paragripale (4%), virus sincițial respirator (2%), virusul herpes simplex (4%), virus Epstein – Barr (1%), enterovirusurile (Coxaschie-1%). Etiologia bacteriană include: *Streptococus pyogenes* (îndeosebi streptococ beta-hemolitic grup A, Streptococi grup C și G (5%), *Corynebacterium diphteriae* (sub 1%), *Neisseria gonorrhoea* (sub 1%), Mycoplasma pneumoniae (sub 1%), Chlamydia pneumoniae (sub 1%). Streptococii β-hemolitici din grupa A sunt cea mai răspândită cauză bacteriană (5-36%) [1,2]. Durerea în gât poate avea și o etiologie non-infecțioasă, cel mai adesea din cauza unor factori fizico-chimici precum fumatul, sforăitul și strigătele, sau a unor factori de mediu, cum ar fi poluarea, umiditatea sau aerul condiționat [2]. Poate fi, de asemenea, o complicație minoră a intubației, exprimată ca durere în gât postoperatorie (POST) și răgușeală ca urmare a unui traumatism al căilor respiratorii superioare, rezultând inflamație, durere și funcție alterată [2,3,4]. Inflamația este percepută ca o senzație de furnicături la nivelul gâtului, iar înghițirea este dureroasă, motive care produc inapetență/ refuzul alimentației. Durerea în gât, mai exact faringita acută, este cel mai adesea autolimitată și nu produce consecințe grave la persoanele altfel sănătoase [3]. Cu toate acestea, s-a demonstrat că este o afecțiune recurentă, care provoacă disconfort și perturbări ale vieții de zi cu zi din cauza disconfortului, dificultăților la înghițire și tulburărilor de somn, ceea ce duce la o lipsă consecutivă de productivitate și concentrare [1]. Poate fi însoțită de febră, tuse, ganglioni limfatici umflați și răgușeală [1]. Faringita dureroasă este o experiență comună a populației, din copilărie până la vârsta adultă [1,2]. Anual, aproximativ jumătate dintre adulți prezintă cel puțin un episod de disconfort în gât [3], iar majoritatea suferă de faringită de mai multe ori pe parcursul vieții [5]. Incidența și prevalența sunt mai mari în copilărie și la începutul vieții adulte [6,7,8]. Are un impact fizic și emoțional semnificative și consecințe precum absenteismul școlar și profesional, influențând și calitatea generală a vieții [4,5,6,7,8,9].

Farmacoterapia faringitei acute implică tratament simptomatic sau tratament

Scanned with OKEN Scanner

specific în funcție de cauză:

- Cauza virală: se tratează simptomatic (analgezice, AINS, hidratare, repaus vocal).
- Cauza bacteriană: necesită consult medical și tratament cu antibiotice, dacă este cazul.

Măsurile farmacologice ce pot fi utilizate în combaterea acestei afecțiuni cuprind tratament simptomatic patogenic (analgezice antipiretice și AINS) și tratament etiotrop (antibiotice și chimioterapice antimicrobiene). Tratamentul simptomatic include combaterea febrei și durerii cu analgezice antipiretice și AINS. Un efect benefic în faringitele acute îl are utilizarea terapiei locale cu dezinfectante, antiinflamatoare și anestezice [10].

Antiinflamatoarele nesteroidiene sistemice pot fi utile, dar practica farmaceutică arată că administrarea topică, direct la locul inflamației, generează o scădere mult mai rapidă a durerii și are un risc scăzut de toxicitate [11,12,13]. Produsele folosite local pot fi sub formă de spray sau comprimate pentru supt (lozenge). Substanțele active care se regăsesc sub formă de lozenge au acțiune la nivelul cavității bucale și al faringelui în decurs de 3-5 minute, în timp ce aplicarea unui spray se face direct la nivelul peretelui posterior faringian prin eliberarea unei doze unice [11,12,13,14].

Mecanismul de acțiune al flurbiprofenului - efect antiinflamator local și reducerea durerii

Prin urmare, în faringita acută este necesar tratament simptomatic eficient și sigur. Întrucât durerea în gât este rezultatul inflamației membranelor mucoasei orofaringiene, însoțită de eliberarea de mediatori inflamatori, în special de prostaglandine (PGE2), medicamentele AINS topice reprezintă o alegere, flurbiprofenul demonstrând o activitate antiinflamatorie rapidă *in vitro* [15,16]. Flurbiprofenul este un AINS, demonstrând proprietăți antiinflamatorii, antipiretice și analgezice, utilizat inițial în reumatologie [17]. Utilizarea sa în inflamația acută a tractului respirator superior a început cu utilizare sistemică într-un studiu publicat în 1986, dar apoi a trecut la administrare locală în

tratamentul durerilor în gât în studii publicate la începutul anilor 2000 [18,19,20,21]. Flurbiprofenul administrat local pătrunde prin toate straturile țesutului faringelui și ajunge la *lamina propria*, care conține vase de sânge și fibre nervoase care contribuie la durere [15].

Flurbiprofenul este un derivat de acid propionic, care inhibă neselectiv ciclooxigenazele (COX1 și COX2), inhibă biosinteza PGE2, suprimând sinteza acestora în măduva spinării și sensibilizarea periferică, reducând astfel durerea inflamatorie endogenă, nocicepția în neuronii aferenți periferici și sensibilizarea centrală. Inhibarea COX-2 cu AINS, cum ar fi flurbiprofenul, este utilizată în studiile clinice pentru a trata formele comune de hiperalgezie, deși are limitări în anumite forme de durere, inclusiv durerea neuropatică și inflamația cronică. AINS inhibă producția de prostanoizi pro-algici, cum ar fi PGE2 și prostaciclina (PGI2), dar s-a demonstrat că efectele analgezice ale inhibării COX-2 asupra durerii inflamatorii sunt dependente de receptorul canabinoid 1 (CB1) și se datorează creșterii nivelurilor de endocannabinoizi [14,15]. Flurbiprofenul acționează asupra reacției inflamatorii prin blocarea celulelor proinflamatorii de tipul prostaglandinelor și leucotrienelor. Ca urmare a acestui mecanism se produc o diminuare a vasodilatației locale și o scădere a extravazării tisulare, acțiuni care au ca rezultat și o scădere a stimulării nociceptorilor de la nivelul epiteliului și al

Scanned with OKEN Scanner

laminei propria.

Enantiomerul R acționează ca un inhibitor selectiv pentru substrat al COX-2, inhibând selectiv metabolismul 2-AG fără a afecta metabolismul acidului arahidonic, ducând la creșterea nivelurilor de 2-AG. S-a raportat că R-flurbiprofenul este un tratament eficient pentru durere în studiile clinice și a redus durerea neuropatică în modelele de leziuni nervoase într-o manieră dependentă de receptorii canabinoizi, prin restabilirea tonusului endocannabinoid în sistemul nervos periferic [24,25]. Comparativ cu alte AINS, inhibarea selectivă a substratului de către R-flurbiprofen este atractivă în gestionarea durerii pentru a evita efectele adverse datorate inhibării metabolismului acidului arahidonic, cum ar fi efectele secundare gastrointestinale.

Date clinice privind eficiența - rezultate din studii, rapiditatea efectului și durata ameliorării

În literatura de specialitate există numeroase studii și metaanalize care susțin tratamentul local cu AINS, respectiv flurbiprofen, în cazul durerii în gât, deoarece inhibă COX1 și COX2 și canalele ionice prezente la nivelul nociceptorilor, reducând transmiterea senzației dureroase [14,15,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31]. Radkova și colab., într-un studiu dublu-orb multicentric efectuat în 2017, au testat eficacitatea flurbiprofenului 8,75 mg sub formă de spray și lozenge în tratamentul durerii în gât apărute în contextul unei infecții de tract respirator superior (ITRS) [14,15]. Atât flurbiprofenul lozenge, cât și flurbiprofenul spray au avut eficacitate și siguranță egale în diminuarea intensității senzației dureroase, eficacitatea la două ore de la administrare fiind aceeași în ambele loturi de pacienți. Rezultate similare au fost raportate și de Burova și colab., [27]. Într-un alt studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, efectuat pe 198 de pacienți cu durere în gât moderată sau severă, Schachtel și colab. au evaluat eficacitatea flurbiprofenului lozenge. Cercetătorii au urmărit subiectiv intensitatea durerii în gât (*Sore Throat Pain Intensity Scale*), dificultatea la înghițire (*Difficulty Swallowing Scale*), precum și senzația de gât umflat (*Swollen Throat Scale*), înainte de tratament apoi la o oră și la 2 ore după administrarea primei doze; la fiecare oră în primele 24 de ore, apoi la 1 oră și la 2 ore după administrare din ziua a 2-a până în ziua a 7-a. Imediat după prima doză administrată s-a observat o scădere semnificativă statistic a senzației dureroase în grupul pacienților care au primit flurbiprofen ($p<0,01$) [28]. La 24 de ore, pacienții din grupul de studiu au raportat o reducere semnificativă a simptomatologiei comparativ cu placebo – 59% reducerea intensității durerii, 45% reducerea dificultății la înghițit, 44% reducerea senzației de gât umflat ($p<0,001$). După 7 zile de administrare s-a raportat o reducere cu 38% a durerii, o îmbunătățire cu 36,9% a deglutiției și cu 45% a senzației de gât umflat în cazul grupului de studiu comparativ cu placebo. Studiul a demonstrat eficacitatea ridicată a flurbiprofenului lozenge, fără efecte adverse semnificative [15].

Aceeași eficiență a flurbiprofenului lozenge a fost demonstrată și de Aspley și colab. în studiul dublu-orb randomizat, efectuat pe 124 de pacienți tratați cu flurbiprofen lozenge sau cu placebo. Un flurbiprofen lozenge la 3-6 ore a arătat că după 24 de ore de la administrare în grupul de studiu intensitatea durerii era redusă cu 79,8%, reducerea dificultății la înghițit cu 99,6% și a senzației de gât umflat cu 69,3% față de placebo ($p<0,01$) [24].

În ceea ce privește flurbiprofenul spray, de Looze și colab. i-au evaluat eficiența și siguranța într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, efectuat pe 505 pacienți (249 grupul de studiu, 256 grupul placebo). Pacienții din grupul de studiu au relatat o scădere a intensității durerii în gât în aproximativ 20 de minute ($p<0,01$), a dificultății la înghițit în 5 minute ($p<0,05$), a senzației de gât umflat în 30 de minute ($p<0,001$), cu durata până la 6 ore comparativ cu placebo [29]. Reacțiile adverse raportate nu au fost semnificative. Pe de altă parte, conform lui Russo și colab., flurbiprofenul spray reduce semnificativ durerea în gât până la 5 ore comparativ cu placebo ($p<0,05$) [30].

Analiza realizată de Dragaș împreună cu colab. a concluzionat că flurbiprofenul 8,75 mg aplicat local este eficient în ameliorarea tuturor caracteristicilor clinice cheie ale durerilor în gât în faringita acută (durere în gât, dificultăți la înghițire, umflarea gâtului) și

Scanned with OKEN Scanner

în prevenirea POST. În analiză s-a evaluat flurbiprofenul aplicat local fără a stratifica constatările în funcție de formulări, deoarece două studii incluse nu au raportat diferențe între spray și flurbiprofen lozenge în toate caracteristicile clinice, permițând astfel ca alegerea să fie ghidată de preferințele individuale [1]. Rezultate similare au fost prezentate într-o analiză narativă publicată de de Looze și colab. în 2019, unde au concluzionat că flurbiprofenul este o opțiune utilă de tratament de primă linie pentru ameliorarea simptomatică a durerilor în gât asociate cu ITRS și ca tratament preoperator pentru reducerea durerii postoperatorie [29].

Într-o recentă recenzie realizată de Dragaș, acesta împreună cu colaboratorii [1] și-a propus să ofere o imagine de ansamblu asupra literaturii privind flurbiprofenul aplicat local în tratamentul durerilor în gât, atât de etiologii infecțioase, cât și neinfecțioase. S-au căutat studii în baza de date PubMed care au evaluat efectul flurbiprofenului asupra durerilor în gât în ultimii zece ani (2015-2025). 15 studii au fost selectate pentru analiză pe baza criteriilor de includere și excludere predefinite. Au analizat efectul flurbiprofenului în faringita acută asupra ameliorării durerii, dificultăților la înghițire, umflăturilor gâtului, indicelui calităților durerii în gât (*Qualities of Sore Throat Index*), scorurilor de satisfacție generală și chestionarului privind ITRS, stratificate în funcție de doze unice sau multiple și antibiotice administrate concomitent. De asemenea, au fost analizate eficacitatea în tratamentul postoperator al durerilor în gât și profilul de siguranță.

Rolul în reducerea utilizării antibioticelor - contribuția la managementul faringitei virale și la combaterea rezistenței antimicrobiene

Fiind de cele mai multe ori o reacție inflamatorie generată de un virus, tratamentul antibiotic nu reprezintă prima indicație în cazul durerii faringiene [32,33]. Utilizarea pe scară largă a antibioticelor în cazurile de faringită sau rinofaringită acută virală a dus la o creștere dramatică a rezistenței la antibiotice în lume, inclusiv în România, fenomen semnalat și de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Rezistența antimicrobiană (RAM) este una dintre principalele amenințări la adresa sănătății publice și dezvoltării la nivel global. Se estimează că RAM bacteriană a fost direct responsabilă pentru 1,27 milioane de decese la nivel global în 2019 și a contribuit la 4,95 milioane de decese. Administrarea antibioterapiei este indicată doar în cazurile în care se confirmă infecția bacteriană [34].

Schachtel și colab. a determinat într-un studiu complex eficacitatea flurbiprofen lozenge 8,75 mg la pacienții cu faringită streptococică confirmată de laborator, atât înainte, cât și concomitent cu antibiotiterapia [25,28,32]. Această analiză post-hoc a inclus participanți adulți din două studii anterioare randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au evaluat eficacitatea analgezică a flurbiprofen lozenge 8,75 mg în faringita acută. Au fost prelevate probe din gât pentru a diagnostica infecția streptococică. Înainte și la 2 ore după fiecare doză de substanță studiată (flurbiprofen sau placebo), pacienții au evaluat trei simptome de faringită acută (durere în gât, dificultăți la înghițire și umflarea gâtului) utilizând scale analogice vizuale. Antibioterapia adecvată a fost inițiată odată cu raportarea rezultatelor culturii antimicrobiene. Modificările medii ale fiecărui simptom faringian au fost comparate în cele 24 de ore imediat anterioare și în timpul primelor 24 de ore de tratament antibiotic. Douăzeci și patru de pacienți au prezentat rezultate privind eficacitatea atât pre-antibiotice, cât și concomitente cu acestea. Ameliorarea durerii în gât a fost cu 93% mai mare în grupul tratat cu flurbiprofen decât în grupul placebo înainte de administrarea concomitentă de antibiotic și cu 84% mai mare decât în grupul placebo în timpul administrării antibioticelor (ambele $p<0,05$). Ameliorarea dificultăților la înghițire a fost cu 71% mai mare în grupul tratat cu flurbiprofen decât în grupul placebo înainte de administrarea antibioticelor ($p=0,16$) și cu 107% mai mare în timpul administrării concomitente de antibiotice ($p=0,04$). Ameliorarea senzației de umflare a gâtului a fost cu 295% mai mare cu flurbiprofen decât cu placebo înainte de administrarea

Scanned with OKEN Scanner

antibioticelor (p=0,008) și cu 70% mai mare în timpul administrării concomitente de antibiotice (p=0,06). Pentru pacienții tratați cu placebo, ameliorarea durerii în gât și a dificultăților la înghițire au fost similare înainte și în timpul tratamentului cu antibiotice (p>0,05), indicând faptul că nu s-au observat beneficii în cazul antibioterapiei pentru aceste simptome.

Siguranță și tolerabilitate - profilul de siguranță

Flurbiprofenul eliberat la nivelul cavității bucale și al orofaringelui se absoarbe rapid la nivelul mucoasei. Aceasta are loc prin difuzie pasivă, rata sa de absorbție fiind dependentă de pH-ul local. Turner și colab. au arătat că, după aplicarea locală, flurbiprofenul are capacitatea de a difuza în straturile profunde, substanța putând fi detectată în mucoasa orofaringiană la 10 minute după administrare [7]. Forma de administrare locală (lozenge/spray) asigură o concentrație mare a substanței active direct la locul inflamației, minimizând efectele sistemice și oferind o alternativă sigură de tip OTC [31]. Ghidurile clinice încurajează utilizarea tratamentelor simptomatice, precum flurbiprofenul, ca primă linie de tratament pentru faringitele virale, prevenind astfel abuzul de antibiotice [31]. Nu s-au raportat întreruperi legate de tratament sau evenimente adverse grave.

Deoarece niciunul dintre studiile incluse nu a implicat copii sub vârsta de 12 ani, există o lacună substanțială în dovezile pentru populația pediatrică. Există unele date privind flurbiprofenul administrat oral, dar datele sunt totuși limitate, așa cum se menționează în analiza din 2022 [1,35]. Un studiu publicat în 2023 a raportat utilizarea flurbiprofenului administrat oral pentru analgezia peri-operatorie la copii, raportând siguranța și eficacitatea acestuia [1,36].

Chiar dacă siguranța a fost evaluată într-un număr mare de studii, doar un

BIBLIOGRAFIE:

1. Dragaš, E.; Tomljenović, D.; Rašić, I.; Čulina, I.J.; Svetina, L.; Geber, G.; Vagić, D.; Košec, A. Efficacy of Locally Applied Flurbiprofen in Sore Throat Treatment: A Scoping Review. *Biomedicines* 2025, 13, 3035. https://doi.org/10.3390/biomedicines13123035
2. Abdullah, B.; Koh, K.C.; Mohamed, M.; Tan, V.E.S.; Mohammad, N.; Sekawi, Z.; Periyasamy, P.; Ramadas, A.; Duerden, M. Treatment of Acute Sore Throat in Malaysia: A Consensus of Multidisciplinary Recommendations Using Modified Delphi Methodology. *Infect. Drug Resist.* 2024, 17, 4149–4160.
3. Addey D, Shephard A. Incidence, causes, severity and treatment of throat discomfort: a four-region online questionnaire survey. BMC *Ear Nose Throat Disord.* (2012) 12:9. 10.1186/1472-6815-12-9
4. Calabrese, M.; Arlotta, G.; Antoniucci, M.E.; Montini, L.; Giannarelli, D.; Taccheri, T.; Corsi, F.; De Paulis, S.; Scapigliati, A.; Bevilacqua, F.; et al. Flurbiprofen in the subglottic space to prevent postoperative sore throat after cardiac surgery: A randomized double-blind study. *J. Clin. Anesth.* 2024, 95, 111418. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
5. Calabrese, M.; Arlotta, G.; Antoniucci, M.E.; Montini, L.; Giannarelli, D.; Taccheri, T.; Corsi, F.; De Paulis, S.; Scapigliati, A.; Bevilacqua, F.; et al. Flurbiprofen in the subglottic space to prevent postoperative sore throat after cardiac surgery: A randomized double-blind study. *J. Clin. Anesth.* 2024, 95, 111418.
6. Lambkin-Williams, R.; Mann, A.; Shephard, A. Inhibition of viral and bacterial trigger-stimulated prostaglandin E2 by a throat lozenge containing flurbiprofen: An in vitro study using a human respiratory epithelial cell line. *SAGE Open Med.* 2020, 8, 2050312120960568. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
7. Turner, R.; Wevrett, S.R.; Edmunds, S.; Brown, M.B.; Atkinson, R.; Adegoke, O.; Kulasekaran, A.; Shea, T. Determination of the Permeation and Penetration of Flurbiprofen into Cadaveric Human Pharynx Tissue. *Clin. Pharmacol.* Adv. Appl. 2020, 12, 13–20. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed] [PubMed Central]
8. Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. *Clin Ther.* (2011) 33:48–58. 10.1016/j.clinthera.2011.02.001 [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
9. Ware JE, Coutinho G, Smith AB, Tselenti E, Kulasekaran A. The effects of greater frequency of two most prevalent bothersome acute respiratory symptoms on health-related quality of life in the 2020 US general population. *Qual Life Res.* (2023) 32:1043–51. 10.1007/s11136-022-03319-4 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Negres S. Farmacoterapie (volumul 1) Editura: Printech (2013), Bucuresti, pg. 126-128.
11. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:718-25.
12. Farrer F. Spays and lozenges for sore throats. *S Afr Pharm J.* 2011;78(4):26-31.
13. Shephard A, Zybeshari S. Virucidal action of sore throat lozenges against respiratory viruses parainfluenza type 3 and cytomegalovirus. *Antiviral Res.* 2015;123:158-62.
14. Radkova E, Burova N, Bychkova V, DeVito R. Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg delivered as a spray or lozenge in patients with sore throat due to upper respiratory tract infection: a randomized, non-inferiority trial in the Russian Federation. *J Pain Res.* 2017;10:1591-1600. DOI: 10.2147/JPR.S135602. eCollection 2017.
15. Sarafoleanu C, Enache R, Flurbiprofen în tratamentul inflamațiilor faringo-laringiene-Medichub, *Pharyngology*, 2019,
16. Lambkin-Williams, R.; Mann, A.; Shephard, A. Inhibition of viral and bacterial trigger-stimulated prostaglandin E2 by a throat lozenge containing flurbiprofen: An in vitro study using a human respiratory epithelial cell line. *SAGE Open Med.* 2020, 8, 2050312120960568.
17. Turner, R.; Wevrett, S.R.; Edmunds, S.; Brown, M.B.; Atkinson, R.; Adegoke, O.; Kulasekaran, A.; Shea, T. Determination of the Permeation and Penetration of Flurbiprofen into Cadaveric Human Pharynx Tissue. *Clin. Pharmacol.* Adv. Appl. 2020, 12, 13–20.
18. Buchanan, W.W.; Kassam, Y.B. European experience with flurbiprofen. A new analgesic/anti-inflammatory agent. *Am. J. Med.* 1986, 80, 145–152.
19. Cadeddu, L.; Piragine, F.; Puxeddu, P.; Scornavacche, V.; Sellari Franceschini, S. Comparison of nimesulide and flurbiprofen in the treatment of non-infectious acute inflammation of the upper respiratory tract. *J. Int. Med. Res.* 1988, 16, 466-473.

Scanned with OKEN Scanner

număr mic s-au concentrat în mod specific pe investigarea profilului de siguranță. Sunt necesare date suplimentare pentru a confirma absența interacțiunilor medicamentoase și a riscului de evenimente hemoragice, din cauza securității scăzute a dovezilor actuale. Datorită eterogenității caracteristicilor clinice și a lipsei unui instrument de diagnostic standard de aur, o confirmare sigură a etiologiei este mai puțin probabilă, ceea ce face mai dificilă sinteza ulterioară a rezultatelor. O altă limitare este lipsa studiilor care investighează etiologii non-infecțioase, altele decât POST, limitând constatările la faringita acută și POST.

În concluzie, conform literaturii actuale de specialitate, flurbiprofenul aplicat local este o opțiune sigură și eficientă pentru ameliorarea simptomatică a tuturor caracteristicilor clinice ale durerii în gât și pentru prevenirea și reducerea severității POST. Flurbiprofenul are un debut rapid al acțiunii și un efect susținut, cu rezultate consistente raportate atât pentru formularea spray, cât și pentru cea lozenge. inclusiv la pacienții cu simptome mai severe, pacienții cu durere în gât streptococică A/C confirmată și pacienții care iau concomitent antibiotice. În plus, o singură doză preoperatorie de flurbiprofen lozenge pare a fi eficientă pentru prevenirea sau reducerea severității timpurii POST la pacienții supuși anesteziei generale. Dovezile care susțin siguranța flurbiprofenului administrat local rămân limitate, în special la copii, ceea ce subliniază necesitatea unor studii concepute corespunzător. Flurbiprofenul administrat local, în doze mici, oferă o opțiune utilă de tratament de primă linie pentru ameliorarea simptomatică la pacienții cu faringită acută/durere în gât „necomplicată" asociată cu ITRS, contribuind astfel la reducerea prescrierii inutile de antibiotice.

20. Watson, N.; Nimmo, W.S.; Christian, J.; Charlesworth, A.; Speight, J.; Miller, K. Relief of sore throat with the anti-inflammatory throat lozenge flurbiprofen 8.75 mg: A randomised, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Int. J. Clin. Pract.* 2000, 54, 490–496, Erratum in *Int. J. Clin. Pract.* 2000, 54, 686
21. Blagden, M.; Christian, J.; Miller, K.; Charlesworth, A. Multidose flurbiprofen 8.75 mg lozenges in the treatment of sore throat: A randomised, double-blind, placebo-controlled study in UK general practice centres. *Int. J. Clin. Pract.* 2002, 56, 95–100.
22. Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science.* 2001;294(5548):1871-5.
23. Voilley N, de Weille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. *J Neurosci.* 2001;21(20):8026-33.
24. Aspley, S., Shephard, A., Schachtel, E., Sanner, K., Savino, L., & Schachtel, B. (2016). Efficacy of flurbiprofen 8.75 mg lozenge in patients with a swollen and inflamed sore throat. *Current medical research and opinion*, 32(9), 1529–1538. https://doi.org/10.1080/03007995.2016.1187119
25. Schachtel, B., Aspley, S., Shephard, A., Shea, T., Smith, G., Sanner, K., Savino, L., Rezuke, J., & Schachtel, E. (2014). Onset of action of a lozenge containing flurbiprofen 8.75 mg: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a new method for measuring onset of analgesic activity. *Pain*, 155(2), 422–428. https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.001
26. Barsuhn CL, Olanoff LS, Gleason DD, Adkins EL, Ho NF. Human buccal absorption of flurbiprofen. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44(2):225-31.
27. Burova N, Bychkova V, Shephard A. Improvements in throat function and qualities of sore throat from locally applied flurbiprofen 8.75 mg in spray or lozenge format: findings from a randomized trial of patients with upper respiratory tract infection in the Russian Federation. *J Pain Res.* 2018;11:1045-55. DOI: 10.2147/JPR.S149331. eCollection 2018.
28. Schachtel B, Aspley S, Shephard A, Shea T, Smith G, Schachtel E. Utility of the sore throat pain model in a multiple-dose assessment of the acute analgesic flurbiprofen: a randomized controlled study. *Trials.* 2014;15:263. DOI: 10.1186/1745-6215-15-263.
29. de Looze F, Russo M, Bloch M, Montgomery B, Shephard A, Smith G, et al. Efficacy of flurbiprofen 8.75mg spray in patients with sore throat due to an upper respiratory tract infection: A randomised controlled trial. *Eur J Gen Pract.* 2016;22(2):111-8. DOI: 10.3109/13814788.2016.1145650.
30. Russo M, Bloch M, de Looze F, Morris C, Shephard A. Flurbiprofen microgranules for relief of sore throat: a randomised, double-blind trial. *Br J Gen Pract.* 2013;63(607):e149–55. DOI: 10.3399/bjgp13X663118.
31. Shephard A, Smith G, Aspley S, Schachtel BP. Randomised, double-blind, placebo-controlled studies on flurbiprofen 8.75 mg lozenge in patients with/without group A or C streptococcal throat infection, with an assessment of clinicians' prediction of 'strep throat'. *Int J Clin Pract.* 2015;69(1):59-71. DOI: 10.1111/ijcp.12536.
32. Schachtel, B., Shephard, A., Schachtel, E., Shea, T., Smith, A., & Tselenti, E. (2023). Evidence of the Efficacy of Flurbiprofen 8.75 mg Lozenges for Patients Receiving Antibiotics for Laboratory-Confirmed Streptococcal Pharyngitis. *Ear, nose, & throat journal*, 102(12), NP609–NP617. https://doi.org/10.1177/01455613211025754
33. Murray, Christopher J L et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis, *The Lancet*, Volume 399, Issue 10325, 629 - 655
34. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance
35. Ziesenitz, V. C., Welzel, T., van Dyk, M., Saur, P., Gorenflo, M., & van den Anker, J. N. (2022). Efficacy and Safety of NSAIDs in Infants: A Comprehensive Review of the Literature of the Past 20 Years. *Paediatric drugs*, 24(6), 603–655. https://doi.org/10.1007/s40272-022-00514-
36. Perlik, V.; Kulasekaran, A.; Coutinho, G.; Votava, M.; Cardot, JM Perlik, V., Kulasekaran, A., Coutinho, G., Votava, M., & Cardot, J. M. (2023). Relationship between Pharmacokinetic Profile and Clinical Efficacy Data of Three Different Forms of Locally Applied Flurbiprofen in the Mouth/Throat. Pharmaceutics, 15(7), 1863. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071863

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner